VERHALTEN DER TUBERKULINTESTE UNTER INITIALER CHEMOTHERAPIE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Herbert Hofmann
aus Linnich

Bonn 1980

VERHALTEN

DER TUBERKULINTESTE

UNTER INITIALER CHEMOTHERAPIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

HERBERT H O F M A N N

aus

L I N N I C H

BONN 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Schwabe
2. Gutachter: Prof. Dr. med. L. Geisler

Tag der mündlichen Prüfung: 26. März 1980

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. H. J. Dengler

Druck: Fotodruck A. Mainz, Aachen

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I	Tuberkulinallergie - Tuberkulinreaktion	4
	Das Wesen der Tuberkulinallergie	
	Das sensibilisierende Agens	
	Ablauf und Morphologie der Tuberkulinreaktion	
	Faktoren, die die Reaktionsfähigkeit beeinflussen	
	Testsubstanzen und Testverfahren	
II	Tuberkulostatische Therapie	14
III	Beeinflussung der Tuberkulinallergie durch Tuberkulostatika in der Literatur	18
	Experimentelle Untersuchungen	
	Verhalten der Allergie bei tuberkulostatischer Behandlung klinisch manifester Tuberkulose	
	Verhalten unter Chemoprophylaxe und präventiver Chemotherapie	
	Zusammenfassung	
IV	Eigene Untersuchung	29
	Kasuistik	
	Methode	
	Verhalten im Gesamtkollektiv und den Untergruppen	
V	Zusammenfassung und Diskussion	67
VI	Literaturverzeichnis	71

I. Tuberkulinallergie und Tuberkulinreaktion

Der Kontakt beziehungsweise die Infektion mit den Tuberkuloseerregern führt zu einer Vielzahl immunbiologischer Änderungen im Makroorganismus. Neben humoralen Antikörpern gegen verschiedene Bestandteile der Mykobakterien kommt es auch zur Ausbildung der sogenannten Tuberkulinallergie. Diesen Vorgang bezeichnet man als Sensibilisierung. Nach PIRQUET läßt sich Allergie allgemein als das "andere Reagieren" auf die Zufuhr eines bestimmten Agens definieren. Anders ausgedrückt heißt das, ein bestimmtes Agens löst eine typische Reaktion aus, während beim nicht allergischen Organismus keine oder bestenfalls eine unspezifische Reaktion auftritt. Im Falle der Tuberkulinallergie lassen sich die spezifischen Reaktionen in nahezu allen Organen auslösen. In der Praxis geschieht der Nachweis mit Hilfe von Hauttests, im wissenschaftlichen Bereich auch an Zellkulturen. Die Applikation des Tuberkulins führt nicht nur zur Reaktion am Injektionsort, sondern in Abhängigkeit von der Reaktionslage des Patienten, der Applikationsart und der Dosis auch zu Allgemeinreaktionen und solchen an tuberkulösen Herden. Der Allergie kommt auch eine wesentliche Bedeutung beim Verlauf und der Ausbildung einer tuberkulösen Entzündung zu (SCHWABE).
Besteht eine Tuberkulinallergie, so bezeichnet man den Makroorganismus als tuberkulinpositiv. Während es für negativ und positiv heute bereits Standards (WHO, D.Zk.Tbc.) gibt, sind die Begriffe Anergie, Hypergie, Normergie und Hyperergie nicht eindeutig im Sinne von Normen definiert. Anergie bedeutet, die unspezifische Toleranz eines Probanden gegen Substanzen, die vorher eine allergische Reaktion bei ihm auslösten. Der Nachweis ist schwierig, da man einerseits diese aus verschiedenen Gründen nicht beliebig erhöhen kann.
So kann zwischen Hypergie und Anergie nicht eindeutig unterschieden werden. Ähnlich unscharf sind auch die beiden anderen Begriffe.

Das Wesen der Tuberkulinallergie

Die heute meist vertretene Auffassung sieht in der Tuberkulinallergie einen immunbiologischen Vorgang und ordnet sie dem zellulären Immunsystem zu, das hier sehr gekürzt dargestellt sei. Der Wissensstand auf diesem Gebiet hat noch nicht das gleiche Niveau erreicht, wie auf dem humoralen Sektor der Immunologie, zahlreiche Einzelheiten und auch größere Zusammenhänge sind noch hypothetisch.
Aus dem Knochenmark gelangt eine bestimmte Lymphozytenpopulation über den Thymus und nach dortiger Modifikation durch sogenannte Thymushormone via Blutkreislauf in die Milz und die paracorticalen Bereiche der Lymphknoten. Von diesen Zentren aus nehmen sie an der Blutzirkulation teil und gelangen auch wieder in die Zentren zurück. Antigenkontakt führt zur postthymischen Reifung, das heißt, zum spezifisch aktivierten T-Lymphozyten verschiedener Ausprägung, unter anderem zu zytotoxischen Effektorzellen, die bei Reaktionen vom Tuberkulintyp wirksam werden. Ihnen wird also die Eigenschaft zugeschrieben, daß sie bei erneutem Kontakt mit Tuberkulin dieses erkennen, mit ihm reagieren und mittels eines Amplifikationssystems die makroskopisch erkennbare Reaktion bewirken. Die Erkennung scheint an spezifische Rezeptoren der Zelloberfläche gebunden zu sein.
Näheres über den Ablauf der Reaktion wird später dargestellt.
Verschiedene Punkte dieses Konzeptes lassen sich belegen:
Bei fehlendem T-Zellsystem gibt es keine zelluläre Immunität und auch keine Tuberkulinreaktion, was man bei menschlichen Krankheitsbildern (z.B. DI GEORGE Syndrom) und im Tierversuch durch rechtzeitige Thymusexstirpation zeigen kann. Plasmazellen, die für die humorale Antikörperproduktion zuständig sind, können beim Tuberkulinpositiven fehlen. Humorale Antikörper werden auch bei der Tuberkulose gebildet, stehen jedoch in keinem Zusammenhang mit der Tuberkulinreaktion (FREEKSEN). Sie können diese bestenfalls im Sinne von Begleitphänomenen modifizieren.
Die Tuberkulinallergie ist mit Zellen und bestimmten Zellextrak-

ten (Transferfaktor) übertragbar (CHASE, LAWRENCE), mit humoralen Bestandteilen ist dies nicht möglich. Entsprechende Zellkulturen von Tuberkulinpositiven reagieren auf Zufuhr von Tuberkulin in Form von Migrationshemmung (RICH u. LEWIS), cytotoxischen Effekten, Zellvergrößerungen und Mitosen (PEARMAN). Außer einer Anzahl anderer Unklarheiten ist auch der Erkennungsmechanismus nicht genauer bekannt. Neben der Möglichkeit, daß das Tuberkulin selbst von den immunkompetenten Zellen erkannt wird, wäre es auch denkbar, daß beim Tuberkulinpositiven eine modifizierte Gewebszelle als "fremd" angesehen und entsprechend behandelt wird (KELLER), was dann einer Abstoßungsreaktion bei Transplantaten ähneln würde.

FREEKSEN erklärt das Wesen der Tuberkulinallergie ohne das Konzept der zellulären Immunität. Im infizierten Organismus kommt es zur Fraktionierung der Mykobakterien in verschiedene Bestandteile. Darunter befinden sich auch die wirksamsten Tuberkulinbestandteile, die Proteine, welche alleine nicht in der Lage sind zu sensibilisieren, die aber durchaus zur Bildung von humoralen Antikörpern Anlaß geben können. Zur Sensibilisierung sind Phospholipoide notwendig, die sich im ganzen Organismus nach einem bestimmten Muster verteilen, wie FREEKSEN mit Hilfe radioaktiver P_{32}-markierter Mykobakterien bzw. ihrer Phospholipoide nachweisen konnte. Er glaubt, daß diese durch Lipoidanlagerung veränderten Zellen bei Kontakt mit Tuberkulin die typische Reaktion auslösen. Vereinfacht ausgedrückt wäre demnach die Sensibilisierung eine Anlagerung von mykobakteriellen Phospholipoiden an Gewebszellen in Anwesenheit von Tuberkuloproteinen. Interessanterweise gelingt es FREEKSEN mit dieser Vorstellung auch, einige Befunde zu erkären, die allgemein als Argumente für die Tuberkulinallergie als Ausdruck des zellulären Immunsystems angeführt werden.

Sensibilisierendes Agens

Für die klinische Verwendung und Interpretation der Tuberkulintests ist es wichtig zu wissen, wodurch die Sensibilisierung ausgelöst wird. Der übliche Weg ist die Infektion mit pathogenen Mykobakterien, in erster Linie durch M.tuberculosis, M.bovis und BCG-Stämme. In anderen geographischen Regionen spielen auch atypische Mykobakterien eine Rolle. Die durch sie bewirkte Allergie ist gegenüber den üblichen Tuberkulinpräparaten jedoch in der Regel weniger spezifisch, was geringere Reaktionsausmaße und höhere Testdosen bedeutet (BLOCH, GREEN). Ähnliches gilt für Histoplasmainfektionen, bei denen positive Ausfälle noch seltener und die Spezifität noch geringer ist (BLOCH). Die Suche nach dem eigentlich sensibilisierenden Agens hat gezeigt, daß Tuberkulin alleine nicht wirksam ist. Mit abgetöteten Bakterien und Bakterienfraktionen, die mindestens Lipoide und Tuberkuloproteine enthalten müssen, läßt sich eine Allergie erzeugen (RAFFEL, POUND). Das gleiche gilt für mononukleäre Zellen und den aus ihnen gewonnenen Transferfaktor, wenn sie von einem Tuberkulinpositiven auf einen -negativen übertragen werden (CHASE, LAWRENCE). Die bakteriellen Lipoide scheinen einen adjuvansartigen Charakter zu haben, so gelingt es durch Injektion verschiedener Proteine in tuberkulöse Herde, gegen diese zu sensibilisieren. In diesem Zusammenhang wäre die Frage nach Autoimmunprozessen interessant.

Ausmaß und Dauer der Allergie hängen, wie experimentelle und statistische Untersuchungen gezeigt haben, von Art, Menge und Einwirkdauer des sensibilisierenden Agens ab (LIT. b. BLOCH). Wird sie durch Übertragung von Zellen bewirkt, besteht sie nur über Wochen bis Monate und ist nur gering ausgeprägt. Im Laborversuch findet man nach Infektion ein Maximum nach 3 bis 5 Wochen und danach einen stetigen langsamen Abfall (KIRCHHEIMER u. MALKIEL).

Bei der BCG-Impfung ist ein Zusammenhang mit Aufbereitung und Dosierung der Vakzine ebenfalls gegeben (Tuberkulosisprogramm 1955 a).

Ablauf und Morphologie der Reaktion

Wird Tuberkulin in ausreichender Dosis einem Sensibilisierten appliziert, so zeigen sich nach einer Latenzperiode von 3 bis 4 Stunden die ersten Veränderungen, die sich histologisch als lokale Nekrosen am Injektionsort darstellen. Nach weiteren 3 bis 4 Stunden sind erste Zeichen einer Entzündung vorhanden. Dabei handelt es sich um Dilatation von Venolen und Kapillaren, geringe Endothelschäden, Oedem, Fibrinausschwitzung und mäßige Auswanderung von Granulozyten. Die spezifisch immunkompetenten Zellen "erkennen" und reagieren mit dem Tuberkulin, wodurch ein Amplifikationsmechanismus mittels Mediatorsubstanzen (Lymphokine) in Gang gesetzt wird. Unter letzteren versteht man pharmakologisch aktive Faktoren, die die Migration mononukleärer Elemente hemmen (MIF), die Granulozyten aber abwandern lassen; blastogene oder mitogene Faktoren, die weitere Lymphozyten aktivieren; Lymphotoxine, die zu Nekrosen benachbarter Zellen führen sollen und Substanzen, die eine weitere Permeabilitätssteigerung bewirken. Wenn auch ein Teil dieser Faktoren nicht endgültig nachgewiesen ist, so erklären sie doch das entstehende typische lymphohistiozytäre Infiltrat. Dieses entwickelt ein Maximum etwa gleichzeitig mit der makroskopisch feststellbaren Rötung und Induration nach 24 bis 72 Stunden. In Extremfällen ist eine zentrale Nekrose möglich. Vereinzelt können Allgemeinreaktionen und solche an tuberkulösen Herden auftreten. Selten sieht man frühe und teils uncharakteristische Bilder, die traumatisch, toxisch und häufiger durch begleitende humorale Immunreaktionen verursacht sein können.

Faktoren, die die Tuberkulinallergie beeinflussen

Zunächst sind hier allgemeine Einflüsse zu nennen, wie Rasse, Konstitution, Alter und Ernährungszustand. Diese Zusammenhänge sind nicht ganz eindeutig, so können beispielsweise bei der Rasse auch andere Erregerstämme und atypische Mykobakterien

eine Rolle spielen, wodurch die Spezifität der Testsubstanz eingeschränkt werden kann. Bei Erkrankungen, Anlage- und Entwicklungsstörungen der RES und des zellulären Immunsystems findet man häufig abgeschwächte Reaktionen, in vielen Fällen sogar eine Anergie. Beispiele hierfür sind: DI GEORGE Sydrom, Alymphozytosen verschiedener Genese, Retikulosen, maligne Lymphome, Sarkoidose u.a.
Eine Reihe von Virusinfekten können durch lymphozytotoxische Antikörper oder Replikation des Virus in Lymphozyten (?) vorübergehende Abschwächungen und auch Anergien induzieren. Das bekannteste Beispiel sind hier die Masern.
Medikamente und Behandlungsmethoden vermitteln teils durch Lymphopenie, teils durch Eingriffe in Entzündungsprozesse verminderte Reaktion oder Anergien. Dazu zählen Zytostatika (z.B. Azathioprin), Antilymphozytenserum, Kortikosteroide und Bestrahlungen. Andere Medikamente können durch toxische oder allergische Mechanismen das zelluläre Immunsystem beeinflussen. Sympathomimetika können ebenfalls abschwächend wirken (LEISCHKE).
Verschiedene Formen, Lokalisationen und Stadien der Tuberkulose ergeben häufig abgeschwächte Reaktionen. Bekannteste Beispiele sind die Miliartuberkulose und die tuberkulöse Menigitis, bei denen auch daran gedacht wurde, daß die Tuberkulinnegativität eine der Ursachen für diese Formen darstelle. Doch gibt es diese Formen auch mit positiver Reaktion, und oft wird die Abschwächung erst während des Verlaufs beobachtet (KLEINSCHMIDT). In einigen Fällen konnten noch in den letzten Krankheitswochen stark positive Reaktionen ausgelöst werden (DES ARTS). Verringerte Empfindlichkeit wird auch bei abdominellen Lokalisationen, insbesondere der Mesenteriallymphknotentuberkulose gefunden (WEINGÄRTNER). Es gibt zahlreiche Einzelbeobachtungen von Anergie bzw. Abschwächung bei den verschiedensten Tuberkuloseformen. Besonders häufig findet man das im Finalstadium Es ist nicht genau bekannt, welche Ursachen diesen Veränderungen zugrunde liegen. Diskutiert werden eine Beeinträchtigung des lymphatischen Systems, allgemeine Einflüsse wie Konstitution oder hormonelle Situation, in Einzelfällen auch die ge-

nerelle Unfähigkeit des Organismus zur Entwicklung einer solchen Allergie und schließlich eine Desensibilisierung durch einen massiven Anfall Tuberkuloprotein. Das letztere ist experimentell möglich (RICH) und wurde früher bei den sogenannten Tuberkulinkuren gesehen. Andererseits weiß man um die Bedeutung der Allergie für die Ausprägung der Erkrankung, so daß auch der umgekehrte Weg möglich erscheint.
Zu Beginn der Infektion gelingt es häufiger in früh erkannten Fällen Erreger und klinische Veränderungen nachzuweisen, während der Tuberkulintest noch negativ ausfällt. Dieser wird ja erst 3 bis 6 Wochen nach Infektion positiv. Kommt es zur biologischen Heilung, so wird experimentell ein langsames Absinken der Allergie festgestellt (KIRCHHEIMER). Bei der BCG-Impfung ist die Allergie ebenfalls in der Regel zeitlich begrenzt. LUTHARD fand im 7. Jahr nach Impfung noch in 36 % eine Empfindlichkeit gegen 100 TE, während im 5. bis 6. Jahr noch 59 % positiv reagierten.

Testsubstanzen und Testverfahren

In einem Grundversuch verwendete ROBERT KOCH noch lebende Bakterien, später Kulturmaterial mit abgetöteten. Schließlich gelangte er zum Alttuberkulin (AT = OT = old tuberkulin). Dieses ist ein Präparat, das unter Hitze durch Glycerin-Extraktion aus Tuberkelbakterienkulturen gewonnen wird, anschließend von Bakterien und durch Eindampfen konzentriert wird. Verständlicherweise handelt es sich um ein ziemliches Gemisch verschiedener Bakterienbestandteile. KOCH selbst stellte schon durch verschiedene Reinigungsverfahren eine Reihe weiterer Präparate her. In der Folgezeit versuchte man durch andere und weitergehende Gewinnungsmethoden und bzw. oder Verwendung verschiedener Bakterienstämme Präparate höherer Spezifität und möglichst "die" eigentlich wirksame Substanz zu erhalten. Doch auch diese sogenannt gereinigten Tuberkuline (G.T.,PPD = purified protein derivates) stellen keine Einzelsubstanzen und auch keine einheitlichen Gemische dar. Heute nimmt man an,

daß das eigentliche Agens ein Protein ist, welches oder welche nicht genauer chemisch definiert sind. Neben den Proteinen enthalten die Präparate jeweils noch einen geringen Anteil Polysaccharide und Nukleinsäuren. Die Verschiedenheit der Präparate, die auf der Unkenntnis des eigentlich wirksamen Agens beruht, zwingt zur Standardisierung. Die WHO gibt dazu das gereinigte Tuberkulin RT 23 vom Statens Serum Institut, Kopenhagen, als Standardsubstanz an. Dennoch sind die Ergebnisse mit den verschiedenen Tuberkulinen nicht unbedingt vergleichbar, In Deutschland ist das Tuberkulin "GT Hoechst" der Behringwerke das meist verwendete Präparat.
Die Tuberkulinallergie läßt sich an Zellkulturen, vor allem aber mit den verschiedenen Hauttests nachweisen. Diesen Tests ist gemeinsam, daß eine möglichst definierte Dosis den Reaktionsort, die unteren Hautschichten, erreicht. Sie werden nach der Applikationsart in kutane, intrakutane und perkutane Techniken unterschieden.
Bei der kutanen Testung nach von PIRQUET wird eine bestimmte Menge Tuberkulin mit einem Impfbohrer in die Haut gebracht. Daneben wird eine Probebohrung angelegt, um eine traumatische Hautreaktion abgrenzen zu können. Perkutane Methoden: Nach MORO wird eine Tuberkulinsalbe bestimmter Konzentration eine Minute lang in die Haut eingerieben. Der Pflastertest nach HAMBURGER beruht auf dem gleichen Prinzip. Beide dienen als Suchmethoden vor allem bei Kindern. Bei Erwachsenen sind sie weniger geeignet, weil hier die Haut eine höhere und im Einzelfall sehr differierende Barriere darstellt, wodurch die Ergebnisse verfälscht werden.
Intrakutane Testungen: Es gibt mehrere Multipunktur- oder Stempeltests (Tine^{R}, Tubergen^{R}), bei denen ein Stempel in der Regel vier mit Tuberkulin benetzte Zacken trägt. Dieses gelangt durch Aufpressen in die Haut. Wegen der bei geringem Aufwand verhältnismäßig hohen Sicherheit (ROSENTHAL, PROTIVINSKI), sind diese Methoden heute sehr verbreitet. Demgegenüber ist das Verfahren nach MENDEL-MANTOUX deutlich aufwendiger. Ein bestimmtes Volumen, meist 0,1 ml. einer

Tuberkulinlösung muß streng intrakutan injiziert werden, so daß sich eine kleine blasse Quaddel bildet.
Die Auswertung ist je nach Methode unterschiedlich. Hier beziehe ich mich ausschließlich auf das Verfahren nach MENDEL-MANTOUX, da es auch in der vorliegenden Untersuchung angewendet wird.
Es ist der einzige Hauttest, mit dem sich wirklich quantitative Aussagen über das Ausmaß der Tuberkulinallergie gewinnen lassen. Die beiden Parameter sind die Tuberkulinreizschwelle oder die Sensibilität und das Reaktionsausmaß oder die Reagibilität. Die Reizschwelle wird durch ansteigende Tuberkulindosen, z.B. 0,1 - 1000 TE, bestimmt. Üblicherweise unterscheidet sich die jeweils folgende Testdosis durch Erhöhung um eine Zehnerpotenz von der vorhergehenden. Die niedrigste Dosis, die eine positive Reaktion ergibt, ist die Reizschwelle. Die Reaktion besteht aus Rötung und Induration mit einem Maximum nach 48 bis 72 Stunden. Eine Voraussetzung für vergleichbare Ergebnisse ist die Ablesung nach gleicher Zeit. Entscheidend ist die palpable Induration, weil sie wesentlicher Ausdruck der Spezifität ist.
Der Reaktionsdurchmesser muß mit einem Lineal gemessen werden. Angegeben werden der kleinste und größte Durchmesser, da es sich um eine kreisförmige oder elliptische Fläche handelt. Reizschwelle und Durchmesser sind nicht unabhängig voneinander. Es besteht eine gewisse Dosisabhängigkeit der Reaktionsgröße oberhalb der Reizschwelle (Lit. s. KORB). Diese Beziehung ist jedoch nicht linear. Sie wirkt sich um so eher bei den Testergebnissen aus, je größer die Stufen zur Reizschwellenbestimmung gewählt werden. Typisch ist ein bimodaler Kurvenverlauf, wenn man die Verteilung der Häufigkeiten der Durchmesser bei einer festgelegten Testdosis betrachtet (HOEFER). Dies zeigt sich in dem sogenannten Mantouxgramm zumindest bei mittleren oder geringeren Testdosen. Das erste Maximum liegt dann bei negativen oder schwachen Reaktionen mit Durchmessern von weniger als 5 mm, das zweite in der Regel bei mittleren Durchmessern zwischen 10 und 20 mm. Anders

sehen die Ergebnisse aus, wenn es sich um tuberkulöse Erkrankte handelt und die Testdosis nicht zu niedrig angesetzt wurde. Hier findet sich eine Normalverteilung um mittlere Durchmesser. Das wurde insbesondere bei BCG-geimpften Menschen und Tieren (PALMER, Tuberculosis programm 1955 c) gezeigt.

Die Bewertung der Ergebnisse wird noch recht unterschiedlich gehandhabt, so gibt das D.Zk.Tbk. 5 mm, die WHO 10 mm als Grenzmaß für einen positiven Ausfall an. Den zweiten Parameter, die Testdosis, die noch im Sinne von tuberkulin-positiv bewertet wird, ist vom D.Zk.Tbk. mit 5 bis 10 TE und von der WHO mit 1 bis 2 TE gereinigten Tuberkulins angegeben. Es ist einleuchtend, daß nach dem WHO-Standard weniger als tuberkulinpositiv erfaßt werden, als im anderen Fall. Je nach Zielsetzung haben beide Definitionen Vor- bzw. Nachteile. Im wissenschaftlichen Bereich kann durchaus ein anderer Maßstab angelegt werden, denn die beiden Definitionen sind ja auf bestimmte Zwecke abgestellt. So wird auch ein Anhänger des WHO-Standards kaum behaupten, daß eine typische Reaktion auf 10 TE keine Allergie anzeigt. Wie andere Testungen so unterliegt auch die Tuberkulintestung verschiedenen Fehlermöglickeiten. So spielt besonders bei der Testung nach MENDEL-MANTOUX die sorgfältige Herstellung der Testlösung, deren genaue Dosierung, die Seite und Tiefe der Injektion und vor allem die Interpretation und Messung der Reaktion durch den Untersucher eine wesentliche Rolle.

BEARMANN fand bei vier Untersuchern, die die gleichen Reaktionen auswerteten, häufig Differenzen von 4 mm und auch die Frage nach positiv oder negativ wurde mehrfach unterschiedlich beantwortet.

GINSBURG ermittelte bei einem Untersucher einen Ablesefehler von 1 mm und einen Versuchsfehler von 1,9 mm, bei zwei Untersuchern erhöhten sich diese Were auf 1,5 mm bzw. auf 2,5 mm. Diese Untersuchungen bezogen sich auf die Reaktionsdurchmesser bei feststehender Testdosis. Wird dagegen zusätzlich noch die Reizschwelle bestimmt, so dürfte auch die

Fehlermöglichkeit sich erhöhen, da allein schon Fehldosierungen der Testsubstanz häufig sind.

II. Tuberkulostatische Therapie *

Auch heute noch läßt sich die Therapie der Tuberkulose in allgemeine Basistherapie und antibakterielle Chemo- oder Antibiotikatherapie einteilen (TRENDELENBURG).
Zur Basistherapie werden Lebenshygiene und Chirurgie gerechnet. Die erstere bezieht sich auf allgemeine Maßnahmen wie z.B. Behandlung von Begleiterkrankungen, Ruhe- oder Klimatherapie, Bewegungstherapie, Abstellung von Genußmittelabusus und ähnliches. Einiges davon ist nur in stationärer Behandlung möglich, die auch der Ausschaltung von Infektionsquellen und der aktiven Initialbehandlung dient. Die folgende ambulante Betreuung ermöglicht Kontrollen und Rehabilitationsmaßnahmen. Chirurgische Maßnahmen sind heute seltener indiziert. Es handelt sich im wesentlichen um eine sogenannte Residualchirurgie bei funktionell ungünstigen Abheilungen, persistierender aktivitätsverdächtigen Herden und bestimmten Fällen konservativ inkurabler Bakterienausscheidung. Daneben können Komplikationen, beispielsweise Empyeme oder innere Fisteln, chirurgisches Vorgehen erfordern.
Ganz im Vordergrund steht heute die Therapie mit den antibakteriell wirksamen Substanzen, den Tuberkulostatika (s. Tabelle). Die Wirkung der einzelnen Substanzen ist in vitro häufiger bakterizid, doch gilt das nur selten für die erreichbaren Konzentrationen im tuberkulösen Herd. Dort wird meist nur ein bakteriostatischer Effekt erzielt. Abgesehen von Pharmakokinetik und Biotransformation hängen die erreichbaren Konzentrationen bzw. Wirkungen von Struktur, Gefäßversorgung und Milieu des Wirkungsortes und der Toxizität des Medikamentes ab, die häufig eine Dosissteigerung nicht zuläßt.

* Lit.: D.Zk.Tbk., BARTMANN, WALTER, TRENDELENBURG, DENGLER.

Der Initialphase der Behandlung von mindestens 3-monatiger Dauer kommt entscheidende Bedeutung für die Zukunft des Patienten zu. Das Ziel ist eine schnelle Keimreduktion, bevor sich Resistenzen ausbilden können. Aus diesem Grunde und wegen häufig vorhandener primär resistenter Erreger wird meist mit einer Dreierkombination begonnen, für die die wirksamsten und verträglichsten Medikamente ausgewählt werden: Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, seltener Streptomycin oder gar Thioamide.
Diese werden in voller Dosis so lange gegeben, bis die Ausscheidungen kulturell negativ werden und der Röntgenbefund sich ausreichend zurückbildet.
Es folgt die Konsolidierungs- oder Stabilisierungsphase mit einer Zweierkombination, die sich über 6 bis 9 Monate hinzieht. Daran schließt sich die 12-monatige Sicherungsphase mit Monotherapie an. Während der gesamten Therapie sind regelmäßig röntgenologische und bakteriologische Kontrollen mit Resistenzbestimmung erforderlich. Wegen der teilweise beträchtlichen Nebenwirkungen müssen die in Frage kommenden Organfunktionen häufig kontrolliert werden, bei einzelnen Pharmaka sind Gesamthöchstdosen zu beachten. Bei entsprechenden Befunden muß die Kombination geändert werden, wobei eine "Aufstockungstherapie" durch jeweiligen Austausch von mehr als einem Medikament zu vermeiden ist, um Mehrfachresistenzen auszuschließen.
Unter voller tuberkulostatischer Dosierung ist die Gabe von Kortikosteroiden möglich. Bei schweren toxischen Verläufen vermögen sie, diese, insbesondere ausgeprägte exsudative Phasen, zu verkürzen. Außerdem sind sie indiziert, wenn narbige Funktionsbeeinträchtigungen zu befürchten sind. Das gilt in erster Linie für die Meningen, Ureter, größere Bronchien und Pleura.

Sonderformen der Therapie

Später wird auch von Chemoprophylaxe und präventiver Chemo-

therapie die Rede sein. Dabei handelt es sich um Tuberkulostatika in Monotherapie bei eher relativer Indikation.
Die Chemoprophylaxe will Angehen bzw. Ausdehnung der Infektion beim noch nicht oder fraglich Infizierten verhüten. Die so Behandelten sind also zu Beginn noch tuberkulinnegativ.
Die präventive Chemotherapie gilt dem infizierten, tuberkulinpositiven Organismus, ohne aktive Tuberkulose, um bei erhöhtem Risiko einer Exacerbation vorzubeugen. Der Unterschied liegt also im Verhalten der Patienten bezüglich der Tuberkulintestung. Üblicherweise wird INH angewendet, das je nach Indikation 3 bis 12 Monate gegeben wird.

Einzelsubstanzen

Im Folgenden seien in Kürze die Tuberkulostatika in etwa in der Reihenfolge ihrer heutigen Bedeutung aufgeführt. Im Rahmen dieser Ausführungen beschränke ich mich auf die Wirkung auf die Erreger und deren Mechanismus und die Nebenwirkungen, die in einer Beziehung zu Allergie und Immunsystem stehen könnten. Gegen die Substanzen selbst gerichtete Allergien verschiedener Formen und Lokalisationen sind, zahlenmäßig unterschiedlich, bei allen Präparaten möglich und werden deshalb nicht einzeln aufgeführt.
Isoniacid (INH) wirkt bakterizid auf proliferierende, langsamer auch auf ruhende Keime. Vermutlich durch Einbau in NAD entsteht ein funktionsloses Enzym, was durch Wasserstoffperoxidanhäufung den Keim schädigt. Nebenwirkungen sind bekannt am zentralen, peripheren und vegetativen Nervensystem, an Kapillaren in Form leichter Erniedrigung der Resistenz und am Blutbild, unter anderem als Leukopenien. Erwähnenswert ist auch das gelegentliche Auftreten antinukleärer Antikörper.
Rifampicin (RMP) wirkt bakterizid vor allem auf proliferierende Keime durch Reaktion mit der DNS-abhängigen RNS-Polymerase und verhindert, so die Bildung der m-RNS. Selten werden unter Therapie Leukopenien gesehen.

Ethambutol (EMB) zeigt bakteriostatische Wirkung in vivo und gute Resistenzverzögerung in Kombinationen über eine RNS-Synthesestörung, die die DNS- und Proteinsynthese hemmt. Allergien werden eher selten ausgelöst.
Streptomycin (SM) ist bakterizid durch Beeinträchtigung der Zellpermeabilität und bzw. oder der Proteinsynthese. Begleitend treten neurotoxische Erscheinungen, Hämatopathien (allergisch-toxisch?), seltener mit Lymphozytenbeteiligung, und häufiger Allergien auf.
Thioamide wie Ethionamid (ETH) und Protionamid (PTH) wirken bakterizid auf proliferierende Erreger, doch ist die Dosierung durch Unverträglichkeiten begrenzt. Der Wirkungsmechanismus ist möglicherweise dem des INH ähnlich. Von den Nebenwirkungen sind hier Leukopenien, endokrine (Kohlenhydratstoffwechsel) und neurologische Störungen zu erwähnen.
Paraaminosalicylsäure (PAS) ist bakteriostatisch, indem es antagonistisch zur Paraaminobenzoesäure wirkt. Unter der Therapie können Blutbildveränderungen mit Leukopenien (allergisch?) auftreten.
Pyracinamid (PZA) wirkt bakteriostatisch. Der Wirkungsmechanismus ist nicht bekannt. Auch hier findet man neurotoxische Nebenwirkungen.
Capreomycin (CM) wirkt in vivo bakteriostatisch, die Art der Einwirkung auf die Keime ist nicht näher bakannt.
Cycloserin (CS) beeinflußt über den Alaninstoffwechsel die Zellwandsynthese und wirkt auf proliferierende Keime in entsprechenden Konzentrationen bakterizid, meist wird nur ein bakteriostatischer Effekt erreicht. Häufig treten neurologische Störungen auf.
Kanamycin (KM) und Viomycin (VM) sind bakterizid, erreichen aber in vivo kaum die dazu erforderlichen Konzentrationen. Sie beeinträchtigen die Proteinsynthese der Keime. Neben allergischer Eosinophilie können auch neurologische Störungen auftreten.
Tetracycline (TC) hemmen das Wachstum, indem sie die Anlagerung der t-RNS an das Ribosom und damit die Protein-

synthese stören. Sie wirken auf den Makroorganismus katabol und können Leukopenien, meist allergischer Art, auslösen.
Thiosemicarbazon (TSC) wirkt bakteriostatisch. Der Wirkungsmechanismus auf die Keime ist unbekannt. Unter der Therapie kann es zu Knochenmarksschäden und Leukopenien kommen.
Thiocarbanilid (DATC) ist bakteriostatisch wirksam und führt ähnlich dem TSC zu Blutbildveränderungen.

III. Beeinflussung der Tuberkulinallergie durch Tuberkulostatika

Hier möchte ich zunächst bezugnehmend auf vorhergehende Kapitel theoretisch mögliche Ansatzpunkte für eine solche Einflußnahme anführen:
Eingriffe in die Reifung des zellulären Immunsystems, d.h. an Knochenmark, Thymus, T-Lymphozyten oder ihren Lokalisationsstellen in Lymphknoten und Milz, sind vorstellbar.
Da im Regelfall das zelluläre Immunsystem bei einer Tuberkuloseinfektion bereits ausgereift ist, kämen solche Effekte fast ausschließlich bei der Behandlung während einer Gravidität für das Kind in Betracht. Diese Situationen sind zumindest beim Menschen selten, mir sind auch keine tierexperimentellen Untersuchungen darüber bekannt.
Eine Beeinflussung der Sensibilisierung wäre durch Eingriff in den eigentlichen Mechanismus oder durch Unterdrückung der allergenen Wirkung der sensibilisierenden Substanzen vorstellbar. Soll sich dies klinisch äußern, so wäre eine nahezu mit der Infektion einsetzende Therapie die Voraussetzung. Das ist jedoch nur selten der Fall, selbst die präventiv chemotherapeutisch Behandelten sind bereits tuberkulinpositiv und bei der Chemoprophylaxe handelt es sich um Fälle, bei denen eine Infektion nicht sicher ist. Allerdings müßte bei den letzteren gegebenenfalls die Ausbildung der Allergie beeinträchtigt werden.

Eine Verringerung der kompetenten Zellen mit folgender Abschwächung der Allergie ist denkbar, da einige Tuberkulostatika auf toxischer oder allergischer Basis das weiße Blutbild, wenn auch nicht speziell die Lymphozyten (?), verändern. Dies wäre ein Effekt, wie er beispielsweise beim Azathioprin oder Antilymphozytenserum gesehen wird.
Durch Einfluß auf die Gefäßwände und die Zirkulation könnte Zustrom und Migration der kompetenten Zellen behindert oder beeinträchtigt werden, wie es Sympathomimetika vermögen (LEISCHKE).
Das Tuberkulin könnte durch ein Tuberkulostatikum so maskiert oder verändert werden, daß es von den "Rezeptoren" nicht erkennbar wäre und so eine Reaktion nicht in Gang käme.
Es wäre möglich, daß der Amplifikationsmechanismus an einer Stelle blockiert oder verstärkt wird, was dann zwar nicht die primär allergische Reaktion sondern nur ihre weitere Entwicklung beeinflussen würde.
Die Wirkung der Präparate auf die Keime selbst führt zur Verringerung oder Ausschaltung der Bakterien, was bei frühzeitiger Therapie Dauer und Dosis der Sensibilisierung vermindert. Dies kann das Ausmaß der Allergie zumindest im Tierversuch verkleinern. Bei bereits bestehender Allergie kann es nach Ausschaltung der Keime zu einem langsamen, stetigen Abfall kommen (KIRCHHEIMER). Andererseits kommt es zu einem Anfall von sensibilisierenden Substanzen, der einen "Booster-" aber auch einen Desensibilisierungseffekt haben könnte.
Andere indirekte Wirkungen auf die Allergielage bzw. das Ausmaß der entsprechenden Reaktionen wäre über einen dämpfenden oder stimulierenden Effekt auf hormonelle Systeme wie beispielsweise das Hypophysen- Nebennierenrindensystem vorstellbar.

Experimentelle Untersuchungen

Die experimentellen Arbeiten lassen sich im wesentlichen in zwei Gruppen einteilen. Eine Gruppe befaßt sich mit direkten Einflüssen verschiedener Tuberkulostatika auf das Tuberkulin bzw. auf die lokale Reaktion am Makroorganismus oder an Zellkulturen. Die zweite therapiert tuberkulös infizierte Tiere und testet während des Krankheitsverlaufes.
Zu ersteren gehört OEKONOMOPOLOS, der Gemische aus Tuberkulin und Streptomycin in unterschiedlichen Konzentrationen zu Testungen benutzte und dabei eine von der SM-Dosis abhängige Abschwächung von Empfindlichkeit und Reaktionsausmaß sah. Das interpretierte er als eine Tuberkulinentgiftung. Diese Ergebnisse werden von KORB, bezugnehmend auf die Versuchsanordnung, angezweifelt. In eigenen Testungen mit SM-Tuberkulin-Gemisch zeigten er, BRANDTNER und LEITNER, daß sich bei gleichzeitiger Testung mit reinem Tuberkulin keine wesentlichen Differenzen ergeben. Von den gleichen Autoren wurden mit derselben Methode die Verhältnisse bei PAS und TSC untersucht. Bei der PAS sahen sie, auch wenn noch zusätzlich Streptomycin beigemischt wurde, keine Beeinflussung.
GRIFFITH schloß eine rasche Neutralisierung des Tuberkulins aus, da er im Tierversuch den Tuberkulintod durch hohe PAS-Spiegel nicht verhindern konnte. Eine deutliche Abschwächung der Reaktion zeigte sich bei den Gemischen mit TSC. Dieser Effekt war, wie sich auch bei der Therapie mit TSC zeigte (HEILMEYER, WESSING, KORB), abhängig von der Allergielage des Probanden: ausgeprägt hyperergische Reaktionen wurden in Ausmaß und Empfindlichkeit deutlich verringert, während sich bei Schwachempfindlichen kaum eine Änderung ergab. Dies wird als eine unspezifische Dämpfung allergischer Reaktionen interpretiert. HEILMEYER spricht von einer antihistaminartigen Wirkung des TSC.
Die Mischung und folgende Inkubation von Tuberkulin und INH über 15 bzw. 56 Tage ergab eine Testsubstanz, die im Verhältnis zu reinem Tuberkulin deutlich abgeschwächte Reak-

tionen auslöste (FUST). Dies wurde als Tuberkulininaktivierung gedeutet. In diese Richtung weisen auch einige andere, tierexperimentell gewonnene Befunde. SCHWABE spricht von einer Unterdrückung der gewebstoxischen Wirkung durch Bildung von INH-Tuberkulin-Komplexen, die jedoch die antigene Wirkung nicht beeinträchtigen würden. Es gelang nicht, einen derartigen Effekt ohne längere Inkubation zu bewirken. KLEEBERG fand keinen Unterschied, wenn er den Testbereich vor der Tuberkulinapplikation mit INH infiltrierte. Tuberkulinpositive Zellkulturen änderten ihr Verhalten gegen Tuberkulin nicht, wenn INH zugesetzt wurde (FREEKSEN). Auch beim INH scheint es eine nicht direkt auf die Tuberkulinallergie gerichtete antientzündliche Komponente zu geben, wie DOMENJOZ durch Verringerung der Formalinentzündung und des Dextranoedems unter INH-Medikation nachwies.
Er und andere Autoren (Lit. s. KLEEBERG) sehen darin einen Eingriff in das Hypophysen-Nebennierenrindensystem. Man könnte sich, in Anbetracht der zahlreichen neurologischen Wirkungen, auch einen Einfluß über das vegetative Nervensystem vorstellen. Unter Berücksichtigung der Inkubationsdauer widersprechen sich die Ergebnisse von FUST und die an Zellkulturen und im Tierversuch gewonnenen nicht unbedingt. Das würde aber bedeuten, daß die Allergie selbst nicht beeinflußt wird. Die Auswirkungen des im tuberkulösen Organismus anfallenden Tuberkulins könnten sehr wohl gemindert werden, da hier ein längerer Kontakt besteht.Auf der anderen Seite müßte das nicht gleich die Testergebnisse beeinflussen. Vergleichbare Untersuchungen bezüglich der anderen Tuberkulostatika liegen nicht vor.
Die zweite Gruppe experimenteller Untersuchungen befaßt sich mit infizierten Tieren unter tuberkulostatischer Behandlung. Treten hier Unterschiede im Ausmaß der Tuberkulinallergie auf, so wären diese durch verschiedene der früher aufgeführten Mechanismen erklärbar. Im Vergleich zur ersten Gruppe käme vor allem eine Beeinflussung der Erkrankung durch Ausschalten der Erreger hinzu. Das könnte sich über längere Zeit in einem

Rückgang der Allergie äußern, wenn man Empfindlichkeit und Reaktionsdurchmesser mit den Titern der humoralen Antikörper vergleicht.
Bei Meerschweinchen (FELDMAN) und Kaninchen (STEENKEN-WOLINSKY), die infiziert und tuberkulinpositiv waren, kam es unter Therapie mit SM zu einem deutlichen Rückgang der Tuberkulinreaktionen und in zahlreichen Fällen zu negativen Ergebnissen. Bei STEENKEN zeigte sich bereits nach 30 Tagen in 90 % eine deutliche Abschwächung und nach 46 Tagen Negativität. Er beobachtete jedoch nach Absetzen der Behandlung, daß einzelne der negativ reagierenden Tiere erneut positiv wurden. Die Autoren begründen diese Resultate mit der ausgeprägten Wirkung des SM auf die Keime und dem damit verbundenen Therapieerfolg. Entsprechende Untersuchungen beim INH finden sich für Meerschweinchen (BJERKEDAL, BROSBE, GENTRY), Affen (SCHMIDT, LH., FREMING) und Rinder (KLEEBERG).
Alle diese Autoren sahen einen deutlichen Rückgang des Reaktionsausmaßes und auch zahlreiche negative Ausfälle gegen die üblicherweise verwendeten Testdosen. Dies war in der Regel mit Besserung verbunden, vielfach konnten später keine vitalen Tuberkulosebakterien mehr nachgewiesen werden. Dem widerspricht GENTRY, der in einigen Fällen trotz negativ gewordener Testungen noch vitale Erreger fand. Besonders interessant ist die Arbeit von KLEEBERG, die ich hier kurz referieren möchte.
Er behandelte 576 tuberkulöse und tuberkulinpositive Rinder mit INH. Die Tiere wurden isoliert und bis zu 38 Monaten regelmäßig durchgetestet. Die Testdosis betrug 100 bzw. 70 TE PTD, diese Erniedrigung zeigte praktisch keine Auswirkungen auf das Reaktionsausmaß. Während der ersten 24 Monate sanken die mittleren Reaktionsdurchmesser kontinuierlich von 11,1 auf 1,4 mm ab, gleichzeitig wurde die Streuung (Standardabweichung) geringer. Bereits nach 3 Monaten reagierten 12 %, nach 15 Monaten 44 % und nach 38 Monaten 90 % negativ. Dies stand im Einklang mit dem guten Verlauf. Wichtig für dieses Ergebnis scheint mir die Isolierung der behandelten Tiere

zu sein, da dadurch Superinfektionen weitgehend vermieden werden konnten. Dieses scheint mir der einzige gravierende Unterschied zu den Verhältnissen beim Menschen zu sein.
NISHIMURA untersuchte die Bedeutung des Zeitraumes zwischen Infektion und INH-Medikation für die Entwicklung der Tuberkulinallergie. Er fand, daß meist keine Allergie eintrat, wenn Infektion und Therapie gleichzeitig einsetzten. Erfolgte die Behandlung erst 2 Wochen nach Infektion, so entwickelte sich eine Allergie, wenn diese auch zeitweilig abgeschwächt war. Vergleichbares könnte man beim Menschen durch Chemoprophylaxe sehen.

Ergebnisse bei klinisch manifest Tuberkulosekranken

Bei den klinisch statistischen Untersuchungen handelt es sich fast ausschließlich um Fälle, die mit INH, SM und PAS in unterschiedlichen Kombinationen behandelt wurden. Vergleichbare Arbeiten mit Verwendung anderer Tuberkulostatika existieren kaum. Wenn nicht ausdrücklich erwähnt, so beziehen die folgenden Ausführungen sich auf Kombinationstherapie mit diesen Pharmaka. Allgemein läßt sich sagen, daß frühzeitig nach Therapiebeginn einsetzende Testungen zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. In den ersten Tagen bis Wochen sehen einige Autoren (DÜGGELI, JANSEN, KORB) einen Anstieg der Empfindlichkeit. Bei DÜGGELI war dies auf die ersten Tage beschränkt, in den folgenden Wochen sah er, wie andere Untersucher auch (DOBROV, HAEGI, LEWANDOWSKA), ein mäßiges Absinken von Empfindlichkeit bzw. Reaktionsdurchmesser. Dies wird als eine Folge der Keimverminderung, ein Desensibilisierungseffekt oder Tuberkulotoxininaktivierung interpretiert. Die anderen Autoren begründen einen Anstieg mit der Wirksamkeit der Medikation, die zur vermehrten Freisetzung von bakteriellen Substanzen im Organismus und damit zur Stimulierung der Allergie führen soll. Bei Rifampicin (DEL BONO) und Ethionamid (NITTY) wurde eine er-

höhte Hautempfindlichkeit gefunden. Der Zusatz von Thiosemicarbazon bewirkte - besonders bei extremen Empfindlichkeiten - ohne Beziehung zum Therapieerfolg eine deutliche Dämpfung (KORB, WESSING). Dieser Einfluß klang nach Absetzen des Medikamentes wieder ab und wurde als unspezifisch angesehen (HEILMEYER). Nach Monaten bis zu einem Jahr beobachteten zahlreiche Autoren keine wesentlichen Abweichungen von der Ausgangslage (ALTMAN, ANTONESCOU, DOBREV, DÜGGELI, KLUCAR, DOLGOVA, JANSEN, KORB, LEWANDOWSKA, KRZYKOWSKA). Das gleiche wurde festgestellt bei Zusatz von ETH (NITTY) oder CS (OUTKIN). Mehrere Autoren fanden sehr wohl individuelle Veränderungen, die vor allem die Extreme, Anergie und Hyperergie betrafen, die zu mittleren Empfindlichkeiten tendierten (DOBREV, GEFTER u.a.).
Dem entspricht auch die Beobachtung von KRZYSKOWSKA, die bei den Formen, die bei der Ersttestung häufiger anergisch sind, vor allem der tuberkulösen Meningitis und der Miliartuberkulose, später eine mittlere Empfindlichkeit fand. Dies dürfte in der Art der Erkrankung begründet sein. Andere Autoren stellten einen Rückgang der Allergie fest (GEFTER, HAEGI, HEWELL, KORB, LEITNER, LESKIEWICZ, MÜLLER, SZYMANSKA, VEINEROV, ROBINSON, SPADA). Einige von ihnen sahen auch negative Ausfälle (PERELMAN, RAKHMANOV, ROBINSON, SZYMANSKA-JAGIELLO). Derartiges konnte von KLUCAR, der mit 10 TE RT 23 testete, an 3000 Kindern nicht ein einziges Mal bestätigt werden. Die Abschwächung wird als positives Zeichen angesehen und im allgemeinen als Folge der Keimreduktion interpretiert (KORB).
Ausnahmsweise werden erhöhte Empfindlichkeiten mitgeteilt (DOLGOVA). Vom Testzeitpunkt her liegt sie sehr nahe bei den oben angeführten frühzeitigen Untersuchungen, so daß ihre Resultate entsprechend eingegliedert werden können. Wird die Tuberkulinallergie über mehrere Jahre verfolgt, so findet sich ein langsamer Rückgang. JANSEN prüfte die Reizschwelle einer Reihe von Pat. bis zu 11 Jahren nach Behandlung: Abfall um eine Zehnerpotenz oder mehr sah er nach 4 Jahren in 23 %, nach 8 Jahren in 33 % und nach 11 Jahren in 37 %. In keinem einzigen Fall stellte er eine Anergie fest, das bedeutet hier keine Reaktion

auf 100 TE.
In Anbetracht dieses Ergebnisses und der verwendeten Testmethode, MENDEL-MANTOUX bis zu 100 TE, glaube ich, näher auf die Bewertungen der Reaktionen in den zitierten Arbeiten eingehen zu müssen. Sie basieren teils auf Bestimmung des Reaktionsdurchmessers bei unterschiedlich festgelegter Testdosis, teils auf Reizschwellenbestimmung, ausnahmsweise werden beide Parameter herangezogen. Anergien und Tuberkulinnegative werden naturgemäß bei Testungen mit einer niedrigeren Testdosis häufiger gesehen, während das bei Reizschwellenbestimmungen fast nie der Fall ist. Dies läßt sich recht gut bei JANSEN darstellen, in dem man versucht, seine Ergebnisse nach dem WHO-Standard auszuwerten. Soweit aus der Arbeit ersichtlich ist, bestand bei der Klinikaufnahme in 41,3 % eine positive Reaktion erst bei 10 TE und mehr. Obwohl die späteren Testergebnisse nicht exakt diesem Kollektiv entsprechen, kann man mit Einschränkungen diese Empfindlichkeitsverteilung auf die länger beobachtete Gruppe übertragen. Das würde bedeuten, daß nach WHO-Standard ca. 40 % bei Klinikaufnahme tuberkulinnegativ gewesen wären und nach Jahren noch zahlreiche hinzu kämen. Hätte sich JANSEN also auf die WHO-Testung mit einer oder zwei Testeinheiten beschränkt, so hätte er eine Anzahl von Anergien gesehen.

Verhalten unter Chemoprophylaxe und präventiver Chemotherapie

Die Definition der beiden Begriffe ist für die weitere Behandlung dieses Themas sehr wesentlich (siehe auch unter tuberkulostatischer Therapie). Hier möchte ich zunächst kurz auf die grundliegend unterschiedliche Allergielage vor Medikation eingehen. Definitionsgemäß ist der prophylaktisch Behandelte tuberkulinnegativ, er kann infiziert, muß aber nicht sein. Die Ersteren befinden sich in irgendeinem Stadium des Sensibilisierungsprozesses, also auf dem Weg, tuberkulinpositiv zu werden. Die präventive Therapie erfolgt beim sicher Infizierten, d.h. beim Tuberkulinpositiven. Die Einhaltung dieser Unterscheidung muß man bei zahlreichen Autoren überprüfen, da die beiden

Begriffe nicht klar getrennt werden. Das liegt wohl darin begründet, daß auch die präventive Chemotherapie einen prophylaktischen Charakter hat.
Bei der Chemoprophylaxe, also primär tuberkulinnegativer Probanden, sah PARRAVICINI (I) in 11,1 % ein Positivwerden unter INH, während bei einer Vergleichsgruppe ohne INH das nur in 2,4 % geschah, was einem Faktor von 4,6 entspricht. Das gleiche beschreibt DAHLSTRÖM, der eine 5-fach höhere Konversionsrate feststellte. Er bemerkt dazu, daß dies für die erste Zeit der Behandlung ermittelt wurde. NISHIMURA konnte nachweisen, daß der Zeitraum zwischen Infektion und INH-Applikation entscheidende Bedeutung hat. Die frühzeitig höhere Konversionsrate könnte dem medikamentös bedingten Bakterienzerfall zugeschrieben werden. Ansonsten läßt sich bezüglich der am Menschen durchgeführten Chemoprophylaxe nicht mehr sagen, da ja die Zahl der tatsächlich Infizierten zum Therapiebeginn unbekannt ist. Eine prospektiv randomisierte Studie könnte hier mehr Klarheit schaffen, ist jedoch in wirklich indizierten Fällen wegen der Wirksamkeit der Prophylaxe kaum zu verantworten.
Die präventive Chemotherapie, also bei Tuberkulinpositiven, führt in den meisten Fällen zur Abschwächung und auch häufig zu negativen Testergebnissen(ATUK, DEUTSCH, DRAGANOV, HOUK, LEBEDEVA, PALITZ, RUITER). So zeigten von 426 stark positiv reagierenden Pat. (bei einer TE mehr als 10 mm Durchmesser) nach 3- bzw. 6-monatiger Behandlung mit INH 44 % eine Abschwächung, davon waren 3,5 % negativ und 70 % schwach positiv (3-4 mm Ø) geworden (DEUTSCH). Die Untersuchung von HOUK zeigt Zusammenhänge zwischen Konversionsdatum und Therapiebeginn auf: War dieser Abstand geringer als 3 Monate, so wurden 100 % tuberkulinnegativ, bei weniger als 6 Monaten blieben 13 %, bei weniger als 12 Monaten 36 % und bei mehr als 12 Monaten 100 % positiv.
Getestet wird mit 5 TE PPD, und Reaktionen über 10 mm wurden als positiv gewertet. Es bestand auch eine Beziehung zwischen Reaktionsdurchmesser und Reversion: Bei 10 bis 14 mm Induration

kam es in 89 %, bei 20 bis 24 mm nur bei 58 % zur Reversion. Von 17 Pat. mit Bakteriennachweis im Sputum, die jedoch noch keine röntgenologischen Veränderungen zeigten, reagierten später 15 negativ. Diese Ergebnisse sind zum Teil in Testdosis und Bewertung begründet, stellen aber doch deutliche Regelmäßigkeiten heraus.
Nach BONSIGNORE, PARAVICINI (II) und MACRY traten keine wesentlichen Modifikationen der Allergielage auf. CHAPMAN behandelte tuberkulinpositive Kinder ohne bekannte Exposition mit einer INH-PAS-Kombination und fand in 81,8 % abgeschwächte Reaktionen. Ein gleichartiges Kollektiv zeigte ohne Therapie eine Abschwächung in 90,8 %. Der Rückgang der Allergie scheint also eher verzögert zu sein. Dies könnte durch freiwerdende Bakterienbestandteile und Stimulation der Allergie verursacht werden. Insgesamt scheint aber ein deutlicher Trend zur Abschwächung vorhanden, die allerdings für die Effektivität der Behandlung nicht Bedingung ist (FEREBEE).

Zusammenfassung

Wie bereits erwähnt, findet sich in der Literatur ein buntes Gemisch von Testmethoden und Bewertungskriterien. Ebenso uneinheitlich ist die Benutzung der Begriffe Anergie, tuberkulinnegativ oder -positiv u.a.. Ich vermute, daß der wesentliche Grund dafür im Verwendungszweck der Testresultate liegt, d.h. für Klinik, Hygiene und wissenschaftliche Untersuchungen bestehen unterschiedliche Anforderungen an die Tuberkulintestaussagen. Die einen suchen Konvertoren oder ausgeprägte Allergien aus einem "gesunden" Kollektiv, die anderen eine Ausschlußdiagnose bei Erkrankung. Im wissenschaftlichen Bereich schließlich interessiert das Ausmaß der Allergie, die auch dann vorliegt, wenn zur typischen Reaktion eine höhere Testdosis erforderlich ist. Da die verschiedenen Untersuchungen zum großen Teil auf vorhandenen Testergebnissen beruhen, die für andere Zwecke ermittelt wurden, kommt es zu der Vielfalt der Methoden. Die Fol-

ge ist, daß die verschiedenen Untersuchungen zumindest in Einzelheiten nicht verglichen werden können. Häufig wird auch nicht zwischen statistischer Signifikanz und medizinischer Relevanz unterschieden. Erst beide gemeinsam ergeben eine wesentliche Aussage. So fand DOBREV eine statistisch signifikante Differenz der Reaktionsdurchmesser von 1mm, das entspricht einem Abfall von 13,2 auf 12,2 mm. Es bleibt die Frage, welche medizinische Bedeutung dieses Ergebnis hat, wenn man die Untersuchungen bezüglich Test und Ablesefehler (BEARMAN, GINSBURG) hinzuzieht? Trotz dieser Schwierigkeiten läßt sich in Umrissen das Verhalten der Tuberkulinallergie unter der tuberkulostatischen Therapie beschreiben.

Je kürzer der Abstand zwischen Infektion und Chemoprophylaxe ist, je eher besteht die Möglichkeit, daß durch Beeinflussung von Sensibilisierungsdauer und -dosis keine deutliche Allergie entwickelt wird. Ist der Abstand größer, so kann die Therapie eine Konversion nicht verhindern. Es scheint sogar möglich, daß ihr Eintritt - über Keimzerfall? - beschleunigt wird. Ist die Konversion eingetreten, so kann die präventive Chemotherapie, wieder in gewisser Abhängigkeit vom Abstand zum Umschlag der Reaktion, die Allergie zu einem schnelleren Rückgang bringen. Auf diese Weise dürften sich einige der Tierversuche erklären lassen. Dabei ist im Einzelfall die Schwächung der Allergie keine Voraussetzung für den Erfolg, dieser wird auch ohne eine solche Änderung erzielt. Umgekehrt scheint aber die Abnahme der Allergie in der Regel ein positives Zeichen zu sein.

Der Einsatz der Tuberkulostatika, INH, SM, PAS, CS, TSC, ETH, RMP, bei der klinisch manifesten Tuberkulose ergibt bezüglich der Allergie folgendes Bild: Von mittlerer Empfindlichkeit ausgehend, kann es in den ersten Monaten zur transistorischen Allergiesteigerung, aber auch zur Abschwächung kommen. Diese Änderungen können mit der Wirkung der Medikamente auf die Bakterien selbst erklärt werden. Durch Reduktion der Keime und Fraktionierung in ihre Bestandteile, werden Substanzen frei, die stimulierend oder unter Umständen desensibilisierend

wirken können. Es ist gleich, wie diese Veränderung ausfiel, nach ca. 6 bis 12 Monaten wird in etwa wieder die Ausgangslage erreicht, allerdings mit einem leichten Trend zur Abschwächung. Dieses kann in der Literatur meist nicht statistisch gesichert werden, ist aber insgesamt deutlich erkennbar. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem geringen, aber kontinuierlichen Absinken der Empfindlichkeit. Die extremen Ausfälle, anergisch oder hyperergisch erreichen während der Behandlung eine mittlere Empfindlichkeit und verhalten sich anschließend wie oben beschrieben. Es scheint so, daß die Grundtendenz zu mittleren Empfindlichkeiten und später zur Abschwächung auf die effektive Behandlung der Tuberkulose zurückzuführen ist. In den Jahren nach Behandlung dürfte sich auch die rückläufige Durchseuchung der Bevölkerung in gleicher Richtung bemerkbar machen. Eine Ausnahme macht das Thiosemicarbazon, daß eine dosisabhängige Dämpfung extremer Reaktionen und Empfindlichkeiten zeigt. Dieses hängt nicht vom Therapieerfolg ab. Nach Absetzen des Präparates kommt es wieder zum vorhergehenden Verhalten. Über den Wirkungsmechanismus kann keine nähere Angabe gemacht werden.

IV. Eigene Untersuchung über das Verhalten der Tuberkulinallergie und der tuberkulostatischen Therapie

Beim Studium der Literatur fällt auf, daß deutliche Unklarheiten über das Verhalten der Allergie insbesondere während der ersten drei Monate, also der Initialtherapie bestehen. Arbeiten, die sich mit diesem Thema bei der Behandlung mit Kombinationen, die Ethambutol enthalten, befassen, liegen im klinischen Bereich nicht vor. Bezüglich des Rifampicins ist mir nur eine Arbeit bekannt (DEL BONO).
Aus diesen Gründen ist die vorliegende Untersuchung durchgeführt worden.

Kasuistik

Bei den untersuchten 83 Pat. der Med. Klinik der Univ. Bonn, Auenbruggerhaus, handelt es sich nahezu ausschließlich um Lungentuberkulose. Lediglich in 3 Fällen stand eine Lokalisierung am Knochensystem im Vordergrund. Die pulmonalen Formen werden in der Auswertung in exsudative und produktive unterschieden, dabei wird bei Mischformen die überwiegende Ausprägung berücksichtigt, soweit dies möglich erscheint. In der Tabelle I wird diese an erster Stelle aufgeführt. Regelrechte Mischformen, Tuberkulome und Knochentuberkulose werden in dem entsprechenden Abschnitt nicht mitgewertet. Dort reduziert sich deshalb die Gesamtzahl der Probanden um 10 auf 73. Das Alter der Pat. beträgt im Mittel 38,8 Jahre mit einer Standardabweichung von 16,4 Jahren, der jüngste ist 15, der älteste 87 Jahre alt. Die Behandlung erfolgte im Sinne der Basistherapie und vor allem durch Tuberkulostatika: INH, (INHG), EMP, RMP, SM und in Einzelfällen mit ETH, PAS und CS. Daneben erhielten 45 Pat. Glucocortikoide oder ACTH.
In der folgenden Tab. I befinden sich die wesentlichen Angaben zu den einzelnen Patienten.

Durchführung der Untersuchung

Bei der Klinikaufnahme und nach ca. 7 Wochen werden Tuberkulintests vorgenommen. Als Methode wird der intrakutane Test nach Mendel-Mantoux wegen der erweiterten quantitativen Aussage gewählt. Die Testsubstanz ist "GT Hoechst", das in den verschiedenen Konzentrationen aufbereitet wird. Wegen der oft unterschiedlichen Angaben zur Testdosis, füge ich eine Vergleichtabelle (II) ein.

Abkürzungen Tab. I

Nr.	Archiv Nr., angegeben ist unterstrichener Anteil 1 II A 0012 70
A	Alter in Jahren
Tbc-form	es handelt sich in der Regel um Lungen Tbc
	a - aktiv
	r - reaktiv
	e - exsudativ
	p - produktiv
	ci - cirrhotisch
	ca - cavernös
	i - infiltrativ
	Pl - Pleuritis
	Lk - Lymphknoten
	T - Tuberkulom
	K - Knochen
	ly-hä-in - lymphogen-hämatogen-interstitiell
Therapie:	I INH und Derivate
	Ä ETH
	E EMB
	S SM
	R RMP
	P PAS
	C Kortikosteroide, ACTH
Ø:	größter und kleinster Durchmesser (mm)
IE :	Einheiten "GT Hoechst"
Verlauf:	von der Aufnahme bis zum 2. Test
	+ gebessert
	O unverändert
	- verschlechtert

Nr.	A	Tbc-form	Therapie	C	1.Test IE	Ø	2.Test IE	Ø	Verlauf
214 66 19		a;p-ca	ISÄ	+	10	11x14	10	6x 6	+
225 66 20		r;p,LK	IS	+	100	2ox22	100	11x 9	-
18 67 19		r;p;	IS Ä P	+	0,1	8x8	1	9x10	+
36 67 40		p;i;	IS Ä		1	14x13	10	12x14	0
47 67 34		p-ca;	IS Ä	+	10	15x18	10	10x10	+
52 67 51		p;	IS	+	0,1	14x19	0,1	40x20	+
59 67 44		e Pl.	IS Ä	+	10	40x40	10	64x40	+
71 67 23		r;p-ca;	IS Ä	+	10	14x13	10	25x30	+
77 67 29		r;p-ca;	IS Ä		10	32x22	10	8x 8	0
98 67 32		e-p	IS P	+	100	10x 8	100	10x14	+
99 67 31		r;p-ca;	IS Ä	+	10	15x12	10	23x28	+
110 67 25		a;e,mp,ca;	IS	+	0,1	25x20	0,1	9x 8	+
112 67 47		p-ci	IS	+	1	23x18	1	25x30	0
119 67 22		r;p-i	IS	+	1	10x 5	10	16x32	+
132 67 52		a;p-ca	IS E		10	30x15	10	25x30	+
175 67 60		r;p	I E		0,1	10x12	1	27x25	0
180 67 31		r;p-ca	I S E	+	10	6x 8	10	30x37	+
181 67 33		r;p-ca	IS E Ä	+	10	45x43	10	50x45	+
186 67 26		r;p-ca	I E		10	15x15	10	27x34	+
201 67 17		e-p-ca	ISE		1	8x10	1	8x 8	+
211 67 26		r;p-ci-ca	IE		10	24x17	10	20x22	0
212 67 32		r;p-ca	ISE	+	10	11x15	10	25x16	+
215 67 61		r; p-ci LK	ISE	+	100	22x15	100	25x33	+
223 67 60		r; p-ca	IE		1	13x15	1	16x20	0
237 67 60		r;ci-ca	IE		0,1	15x14	1	9x12	+
21 68 35		ly-hä-in;	IS	+	0,1	8x12	0,1	4x 4	+
27 68 36		e-ca	IE	+	100	8x 8	100	10x10	+
27 68 36		e-ca	ISE	+	100	8x 8	100	10x10	+
137 68 21		r;p-ca	IER		1	10x10	1	17x21	+
146 68 38		r;p-ca	IE	+	1	9x10	1	10x 8	+
147 68 31		r;p-ci-ca	IE		1	6x10	1	14x17	0

Nr.	A	Tbc-form	Therapie	C	1.Test IE	Ø	2.Test IE	Ø	Verlauf
236 68	37	T	ISE		10	5x 8	10	20x22	0
16 69	23	T	ISE	+	10	30x23	10	30x25	0
30 69	18	e-ca	IS	+	10	16x13	10	10x15	+
31 69	21	r;p-ca	IE		10	14x15	10	20x25	+
56 69	25	r;p-ca	IE		10	16x16	10	15x15	+
85 69	15	e-ca	ISE	+	10	7x 8	10	20x25	+
91 69	62	p-ci;K	IE		0,1	10x11	1	8x 8	0
103 69	56	r;p-ci-ca	IE		10	15x12	10	15x20	+
131 69	57	r;p-ci-ca	IE	+	10	18x18	10	9x15	+
138 69	34	p-ci-ca	IER	+	10	18x20	10	8x10	0
192 69	47	r;p-ca	IE	+	1	17x15	1	15x20	+
205 69	47	r;p-ci	IE	+	10	20x25	10	30x20	0
237 69	48	r;p-e-ca	ISE	+1000		20x20	1	15x10	0
246 69	24	r;p-ci-ca	IE	+	10	17x15	10	17x18	+
255 69	37	r;p-ci	IE	+	10	40x30	10	20x19	+
257 69	23	r;p-ca	IER	+	1	8x 8	10	16x17	+
22 70	46	r;e-ca	IS	+	1	10x 8	1	15x11	+
41 70	48	p-ci	IE	+	1	11x10	1	15x10	+
47 70	18	r;p-ca	IER		10	14x15	10	12x10	+
66 70	21	e-ca	IE		10	14x14	10	12x13	+
77 70	16	e-in	IER		10	9x9	10	4x 5	+
98 70	22	e-ca	IER		1	10x8	1	4x 3	+
111 70	23	e-p-ca	IER	+	1	9x12	1	3x 2	+
142 70	43	e-ca	IER	+	1	8x10	1	10x16	+
204 70	34	e-ca	IER	+	10	16x12	10	11x10	0
221 70	23	e-ca	ISE	+	10	12x 8	10	8x10	+
32 71	54	r;p-ci	IE	+	0,1	10x17	1	5x 5	+
109 71	36	r;p-ci	IE	+	1	10x 8	1	8x10	+
213 74	42	K	IER	+	10	15x10	1	13x21	+
448 74	29	K	IERS		10	15x19	1	18x18	+

Nr.	A	Tbc-form	Therapie	C	1.Test IE	1.Test Ø	2.Test IE	2.Test Ø	Verlauf
458 74 27		e-ca	IER	+	10	8x 9	1	10x12	+
476 74 41		r;p	IER	+	1	8x 9	1	10x10	+
493 74 45		p-ci	IER		1	20x20	1	12x15	+
522 74 64		r;p-ci-ca	IER		10	15x12	1	12x12	+
543 74 41		r;p-ci-ca	IER		10	15x15	10	12x10	+
547 74 25		r;p-ca	IER		10	12x12	10	15x16	+
552 74 37		e	IER		10	8x 8	10	60x40	+
4 75 36		p-ca	IER		1	8x11	1	10x10	+
18 75 26		r;p	IER		1	40x50	0,1	5x 5	+
24 75 48		e	IER	+	1	20x23	1	8x 8	+
30 75 41		a,p-ci	IER		1	15x15	1	10x10	+
39 75 44		r; p	IER		1	18x15	1	11x12	+
42 75 81		r;p-ca	IER		10	14x14	1	15x15	+
43 75 62		e-ca	IER		100	20x20	10	25x20	+
44 75 47		p-ca	IER	+	1	20x20	1	15x14	+
47 75 25		e-ca	IER	+	1	20x35	1	16x24	+
50 75 79		r;p-ci-ca	IER		1	15x10	100	12x12	+
54 75 73		r;p-ci	IER		10	14x12	10	10x 8	+
55 75 22		e-ca	IER	+	1	17x14	1	13x17	+
56 75 66		p-ci	IER		1	12x15	1	10x 9	+
65 75 87		p	IER		1	10x 8	0,1	11x 9	-
92 75 63		r;p-ci-ca	IER		1	8x 8	1	10x12	+
94 75 36		r;p-ci	IER		0,1	18x20	0,1	15x24	+

Tab. II

ml	"AT-Verdünnung"		
0,1	1:100 000	=	0,1 I.E. in 0,1 ml. d.Stärke "0,1"
0,1	1: 10 000	=	1 I.E. in 0,1 ml. d. Stärke "1"
0,1	1: 1 000	=	10 I.E. in 0,1 ml. d. Stärke "10"
0,1	1: 100	=	100 I.E. in 0,1 ml. d. Stärke "100"
0,1	1: 10	=	1000 I.E. in 0,1 ml. d. Stärke "1000"

Die mittlerweile gebräuchlichste Dosiseinheit ist die international (IE) oder Tuberkulineinheit (TE). Die Tests erfolgen mit den in derTab. II aufgeführten Testdosen. Zur Injektion wird die spezielle Tuberkulinspritze mit feiner Nadel verwendet. Injektionsort ist die volare Seite des Unterarmes. Nach 72 Stunden werden der kleinste und größte Durchmesser der Reaktion mit einem Lineal gemessen. Führt 0,1 IE zu keiner Reaktion, wird die Testdosis jeweils um eine Zehnerpotenz gesteigert, bis eine Reaktion erfolgt. Kommt es zur typischen Reaktion mit Induration, so wird diese auch bei geringem Ausmaß gewertet, um bei höherer Dosierung mögliche Allgemein-, Herd- und massive lokale Reaktionen zu vermeiden. Diese Situation tritt bei 100 Testungen nur 4 mal auf.

Auswertung der Ergebnisse

Größter und kleinster Durchmesser werden addiert, durch 2 dividiert und ergeben so den mittleren Reaktionsdurchmesser, der für die statistischen Berechnungen und Schaubilder zugrunde gelegt wird. Den zweiten Parameter, die Reizschwelle oder Sensibilität stellt die erforderliche Testdosis dar. In der statistischen Beschreibung der Resultate werden die arithmetischen Mittelwerte der Reaktionsdurchmesser in erster und zweiter Testung, deren

Standardabweichungen und die durch Rangierung ermittelten Medianwerte angegeben. Dies geschieht im Einzelfall für die gesamten Kollektive und noch einmal gesondert für diejenigen, deren Reizschwelle sich nicht ändert.
Um eine gegenseitige Beeinflussung beider Parameter berücksichtigen zu können, erscheint mir dieses Vorgehen notwendig. Weiterhin werden die Durchmesserdifferenzen zwischen erster und zweiter Testung bei den einzelnen Pat., die mittlere Durchmesserdifferenz und deren Standardabweichung berechnet. Genau wie bei den Durchmessern wird auch hier zusätzlich zum Gesamtkollektiv die Rechnung bei den Pat. mit gleichbleibender Reizschwelle durchgeführt. Die statistische Signifikanz der Abweichung des Reaktionsausmaßes wird mit dem Student t-Test für paarige und verbundene Stichproben ermittelt und entsprechend der zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit (2a = 0,05) geprüft.

Testformel

$$t = \frac{|\bar{d}|}{s_{\bar{d}}} = \frac{\sum_{i=1}^{n}(x_{1i} - x_{2i}) \cdot \sqrt{n}}{n \cdot s}$$

n = Anzahl der Probanden,
x_1 = Durchmesser bei 1. Testung,
x_2 = Durchmesser bei 2. Testung,
$\bar{d}$ = durchschnittl. Differenz der Durchmesser,
$s_{\bar{d}}$ = mittlerer Fehler von $\bar{d}$,

Die Reizschwellenänderungen werden einem Vorzeichentest unterzogen. Prüfgröße ist die größte Anzahl der Abweichungen in eine Richtung. Fällt diese außerhalb der Vertrauensgrenzen (2a = 0,05), so kann die Nullhypothese mit mit der Irrtumswahrscheinlichkeit von 2 a verworfen werden. Abgelesen wird bei N, der Gesamtzahl der Abweichungen, also ohne Berücksichtigung derjenigen, bei denen sich kein Unterschied ergibt. Dieser Test ist zwar weniger mächtig, aber

im vorliegenden Fall der einzig anwendbare. Zu jeder der später aufgeführten Gruppen werden folgende graphische Darstellungen angefertigt:

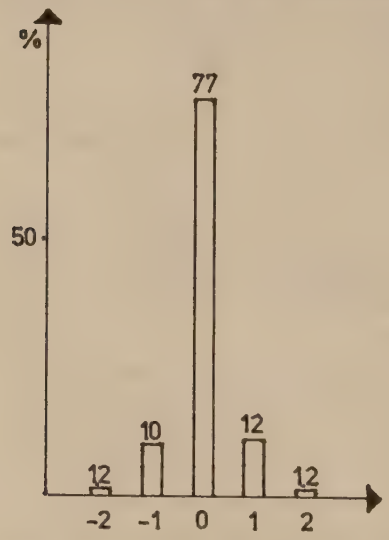
a) Säulenhistogramm der Abweichungen von der Ausgangsreizschwelle
b) Säulenhistogramm der prozentualen Verteilung auf die verschiedenen Reaktionsdurchmesser in mm, wozu jeweils 4-mm-Klassen gebildet werden. Der arithmetische Mittelwert wird jeweils eingezeichnet. Die beiden ersten Darstellungen beziehen sich auf die Gesamtheit, die beiden folgenden nur auf diejenigen mit gleichbleibender Reizschwelle.
c) Histogramm der prozentualen Verteilung der Paardifferenzen in 2-mm-Klassen, zusätzlich auch wieder für die Gruppe mit gleichbleibender Testdosis.

Zu jedem Fall beziehen sich die Prozentangaben auf die Zahl der Probanden, die der jeweiligen Gruppe angehören. Tabellarisch werden die Verteilungen auf die Testdosen und die Ergebnisse der statistischen Auswertung aufgeführt. Zur Analyse werden nachstehende Gruppen gebildet:

1) Gesamtheit aller Pat.
2 a) Pat. mit gutem Verlauf
2 b) " ohne deutliche Besserung oder mit Verschlechterung
3 a) Exsudative Formen
3 b) Produktive Formen
4 a) Pat. die zusätzlich C bzw. ACTH erhielten
4 b) " die keine Corticosteroide erhielten
5) Pat. in deren Kombinationstherapie folgende Medikamente enthalten waren
   a) Ethambutol
   b) Rifampicin
   c) Steptomycin

1. Gesamtkollektiv aller untersuchten Patienten.

Es handelt sich um 83 bzw. 64 Pat., wenn nur diejenigen mit gleichbleibender Reizschwelle ausgewählt werden. Die Tab. a) zeigt deutlich, daß die meisten (81,9 % bzw. 85,6 %) auf 1 oder 10 IE empfindlich sind. Jedoch täuscht dieses scheinbar gleichbleibende Bild, denn es gibt in immerhin 22,9 % der Fälle Abweichungen. Die zu Beginn extremen Empfindlichkeiten nehmen ab, 1000 IE benötigt keiner mehr und auf 0,1 IE sind von anfangs 9 nur noch 4 empfindlich. Allerdings kommen 3 hinzu, die bei der 1. Testung erst auf 1 IE reagierten, so daß in der Summe der Unterschied nur gering ausfällt. Wie Abb. a) zeigt, ändern 77,1 % ihre Reizschwelle nicht, während in 12 % ein Anstieg und in 10,8 % ein Absinken der Empfindlichkeit gesehen wird. Diese Änderungen betragen in beide Richtungen nur in je 1,2 % mehr als eine Zehnerpotenz. Den Erwartungen entsprechend kann mit dem Vorzeichentest (Np = 19, TG = 10, VG = 4/15) die Nullhypothese nicht verworfen werden.



Tab. a) Reizschwellen

IE	I	II
0,1	10,8	8,4
1	36,1	39,8
10	45,8	45,8
100	6,0	6,0
1000	1,2	1,2

Abb. a) Änderung der Sensibilität,
Zehnerpotenzstufen, - = Erniedrigung der Sensibilität, d.h. Erhöhung der Reizschwelle.

Tab. b) Reaktionsdurchmesser; Statistische Daten

	Gesamtgruppe		Gruppe mit konst. Reizschwelle	
n	83 = 100 %		64 = 100 %	
x_1	15,27 s = 7,696		15,53 s = 7,558	
x_2	16,03 s = 9,574		16,77 s = 10,341	
M_1	13,5		14,5	
M_2	13,0		13,0 - 13,5	
d	0,76 s = 10,059		1,23 s = 9,646	
M_d	0,5		0,5	
t	0,6874	(1,9893)	1,1658	(1,9984)

Abk.:

n = Zahl der Patienten

x_1, x_2, M_1, M_2, : Reaktionsdurchmesser, Mittelwerte bzw. Mediane,

d, Md : Differenz der Durchmesser; Mittelwerte bzw. Mediane,

s = Standardabweichung; t = Testgröße; in Klammer Wert für 2a-0,05.

Die Angaben von x, M, d und s erfolgen in mm.

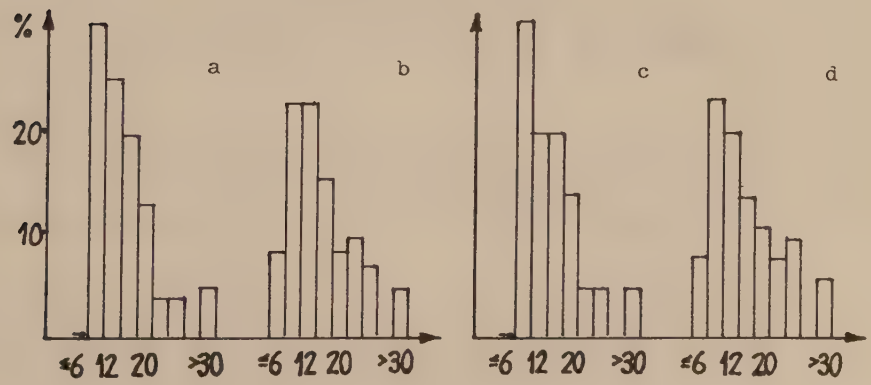


Abb. b) Reaktionsdurchmesser (4-mm-Klassen)

a bzw. b: Gesamtgruppe 1. bzw. 2. Test

c " d: Gruppe mit konst. Reizschwelle, 1. bzw. 2. Test.

Bei den Reaktionsdurchmessern (Abb. b; Tab. b) ergibt sich ein Mittelwert von 15,27 mm, der um 0,76 mm auf 16.03 mm ansteigt, während die Medianwerte von 13,5 auf 13,0 mm abfallen. Schließt man die Reizschwellenwechsler aus, so ergibt sich für den 1. und 2. mittleren Durchmesser eine deutliche Differenz von 1,23 mm, die Medianwerte fallen von 14,5 auf 13,0 - 13,5 mm ab. Dieses gegenläufige Verhalten von arithmetischem Mittel und Medianen deutet auf Einflüsse durch Extremwerte hin, die zahlenmäßig bedeutsam nur nach oben möglich sind. In beiden Fällen ergibt die Berechnung der Signifinkanz bezüglich der Wertepaardifferenzen (Abb. c; Tab. b) kleinere Testgrößen, als zur Annahme einer Alternativhypothese notwendig wären.

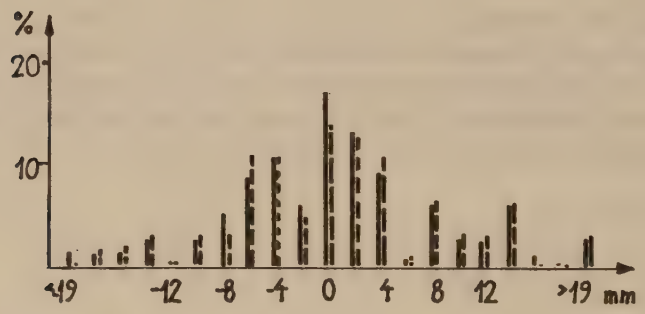


Abb. c) Differenzen der Durchmesser in 2-mm-Klassen,
durchgezogene Linie: sämtliche Patienten,
unterbrochene Linie: Pat. mit konstanter Reizschwelle.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß weder bei den Bestimmungen der Reizschwelle noch bei der Messung der Reaktionsdurchmesser ein deutlicher Trend zur Änderung auftritt. Sicher ist aber auch, daß die Tuberkulinallergie keine feste Größe darstellt, sondern zahlreichen Schwankungen in beide Richtungen unterworfen ist. Insgesamt muß das Verhalten als uncharakteristisch bezeichnet werden.

2. Verlauf

Bei einer großen Zahl von Pat. (n = 68) läßt sich zum Zeitpunkt der Zweittestung eine Besserung - bakteriologisch, röntgenologisch, allgemein - feststellen. In den verbleibenden 15 Fällen kommt es bei 13 Pat. zu keiner eindeutigen Besserung und bei Zweien tritt eine Verschlechterung im Krankheitsverlauf ein. Im Folgenden wird untersucht, ob sich dies auf die Allergie auswirkt.

2 a) Pat. mit deutlicher Besserung

Änderungen der Reizschwelle (Tab. a; Abb. a) zeigen sich in 20,6 %, davon in 8,9 % eine Erhöhung und in 11,8 % eine Senkung um mindestens eine Zehnerpotenz. Die Mehrheit reagiert auf 1 IE bzw. 10 IE, bei der Ersttestung 83,9 %, bei der Zweittestung 85,3 %. Insgesamt also eher weniger Abweichungen und eine verhältnismäßig geringe Zahl Schwachempfindlicher (100 bzw. 1000 IE).

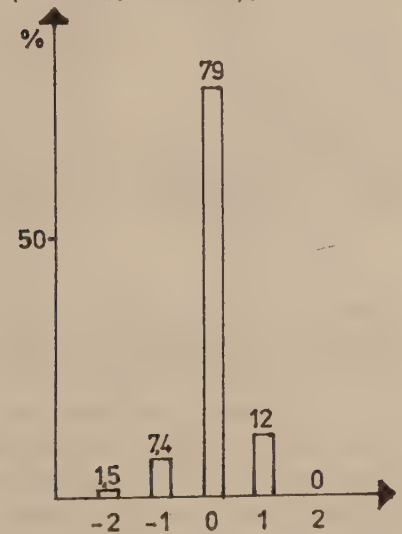


Abb. a) Änderung der Sensibilität,

Tab. a) Reizschwellen

IE	I	II
0,1	10,3	8,8
1	36,8	41,2
10	47,1	44,1
100	5,9	5,9
1000	0	0

Ein Trend ist nicht erkennbar, was auch durch den Vorzeichentest (Np = 8, VG : 2-11) bestätigt wird.

Tab. b) Reaktionsdurchmesser: Statistische Daten

	Gesamtgruppe		Gruppe mit konst. Reizschwelle	
n	68 =	100 %	54 =	100 %
x_1	15,10 s =	7,963	15,13 s =	7,653
x_2	16,07 s =	10,072	16,768 s =	10,855
M_1	13,5		13,5	
M_2	12,5		13,0	
d	0,98 s =	10,269	1,63 s =	9,605
M_d	0/0,5		0/0,5	
t	0,7853 (1,9961)		1,2468 (2,0058)	

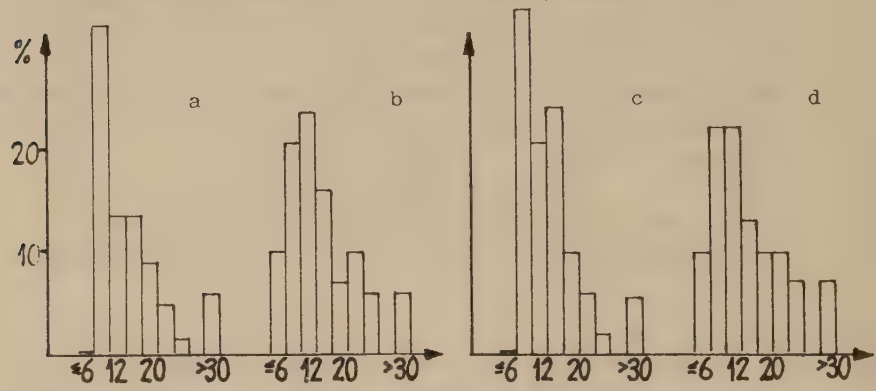


Abb. b) Reaktionsdurchmesser in 4-mm-Klassen

Bei den Reaktionsdurchmessern (Abb. b; Tab. b) ergibt sich eine Steigerung von 13,10 auf 16,07 mm im Mittel, gleichzeitig erhöht sich die Standardabweichung. Die Medianwerte verhalten sich gegenläufig. Die um die Reizschwellenwechsel bereinigte Gruppe (n = 54) zeigt annähernd gleiche Verhältnisse, wenn man von den Reaktionsdurchmessern absieht, die im Mittel stärker, von 15,13 auf 16,76 mm, ansteigen. Die Durchmesser-

differenzen (Abb. c; Tab. b) liegen bei 0,98 mm und in der bereinigten Gruppe bei 1,63 mm, die Medianwerte betragen 0/0,5 bei beiden. Diese Differenzen lassen sich mit dem t-Test nicht sichern.
Wesentliche individuelle Schwankungen von Reizschwelle und Reaktionsausmaß treten nur verhältnismäßig wenige auf, ein bestimmter Trend ist nicht erkennbar.
Das Verhalten deutet auf eine stabile Allergielage auf mittlerem Niveau hin.

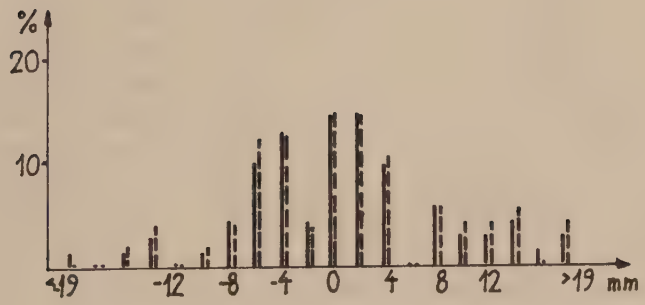


Abb. c) Differenzen der Durchmesser in 2-mm-Klassen.

2 b) Pat. ohne deutliche Besserung oder mit Verschlechterung.

Wie aus der Tab. a hervorgeht, reagiert das Gros der Pat. auch hier bei mittleren Testdosen (1 IE oder 10 IE). Während der Behandlung ist die Zahl von 73,3 auf 86,6 % deutlich angestiegen. Im Vergleich mit den vorhergehenden Ergebnissen fällt bei der zweiten Testung (Abb. a) auf, daß nur 66,7 % ihre Reizschwelle nicht ändern, einen Anstieg zeigen 20 % (2 Fälle). Der Wert dieser Aussagen ist durch die geringe Anzahl der Pat. stark eingeschränkt. Immerhin zeichnet sich keine Änderungsrichtung ab, dem entspricht auch das Ergebnis des Signifikanztests (Np = 3, Vü: -).

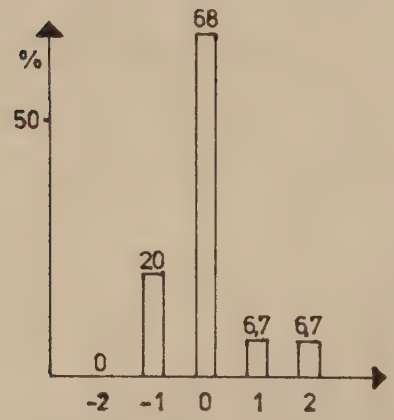


Abb. a) Änderung der Sensibilität,

Tab. a) Reizschwellen

IE	I	II
0,1	13,3	6,7
1	33,3	33,3
10	40,0	53,3
100	6,7	6,7
1000	6,7	0,0

Die mittleren Durchmesser (Abb. b; Tab. b) fallen mit 16,01 und 15,83 mm eher hoch aus und erniedrigen sich nur geringfügig. Die Mediane verringern sich von 14,0 auf 13,0 mm, die Standardabweichungen zeigen keine wesentlichen Änderungen. In der Gruppe ohne Reizschwellenverschiebungen ergeben sich größere Durchmesser mit deutlicherer Abnahme von 17,7 auf 16,8 mm. Die Medianwerte verhalten sich gleichartig und die Standardabweichungen zeigen keine größeren Differenzen. Die

Abnahme der mittleren Durchmesserdifferenzen von 0,23 mm in der Gesamtgruppe und 0,9 mm in der bereinigten Gruppe ist statistisch nicht signifikant.

Tab. b) Reaktionsdurchmesser: Statistische Daten

	Gesamtgruppe			Gruppe mitkonst. Reizschwelle		
n	15	=	100 %	10	=	100 %
x_1	16,07 s	=	6,516	1,70 s	=	6,985
x_2	15,83 s	=	7,166	16,80 s	=	7,391
M_1	14,0			20/20,5		
M_2	13,0			18/21,0		
d	- 0,23 s	=	9,316	- 0,90 s	=	10,104
M_d	1,0			1,0		
t	0,0970	(2,1448)		0,2817	(2,2622)	

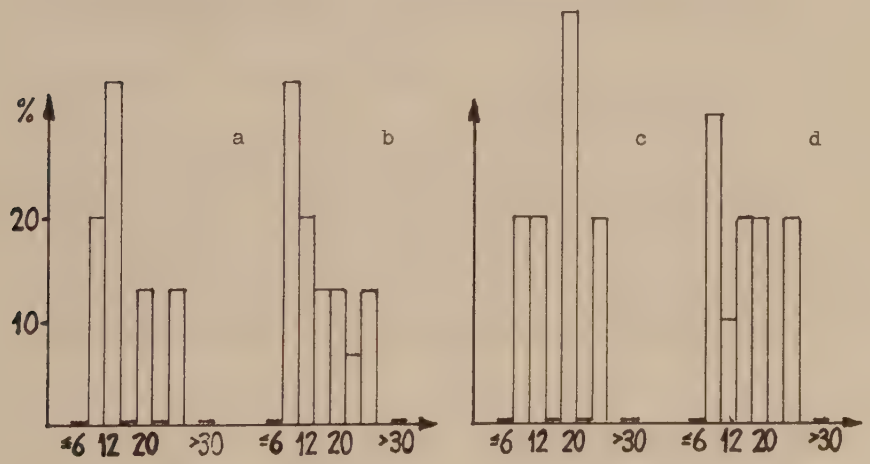


Abb. b) Reaktionsdurchmesser in 4-mm-Klassen,

Mit Vorbehalten, wegen der geringen Zahl, läßt sich zusammenfassend sagen, daß im Vergleich zur vorhergehenden Gruppe Änderungen des Allergieausmasses zwar häufiger sind, aber keinen eindeutigen Trend ergeben.

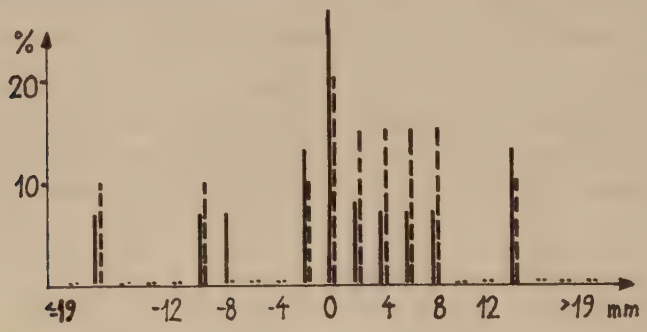


Abb. c) Differenzen der Durchmesser in 2-mm-Klassen,

3. Formen der Tuberkulose

Die Einteilung der verschiedenen Ausprägungen der Lungentuberkulose erfolgt nur in eine vorwiegend exsudative und eine vorwiegend produktive Gruppe. Fälle in denen eine andere Lokalisation als die Lunge im Vordergrund steht, werden ausgeschlossen. Das gleiche gilt für besondere und gemischte Formen, die nicht eindeutig zugeordnet werden können.

3 a) Produktive Formen

Die Verteilung auf die einzelnen Reizschwellen (Tab. a) ist bei 1. und 2. Testung annähernd gleich. Zum Anstieg der Reizschwelle kommt es bei 8,9 % der Pat. zum Abfall bei 14,3 %. Nur in einem Fall geschieht dies um mehr als eine Zehnerpotenz (Abb. a). Der größte Teil benötigt bei der 2. Testung die gleiche Testdosis wie bei der ersten

(76,8 %). Bei den Abweichungen besteht kein deutlicher Trend, was auch die Signifikanzberechnung zeigt (Np = 8, VG: 2-11).

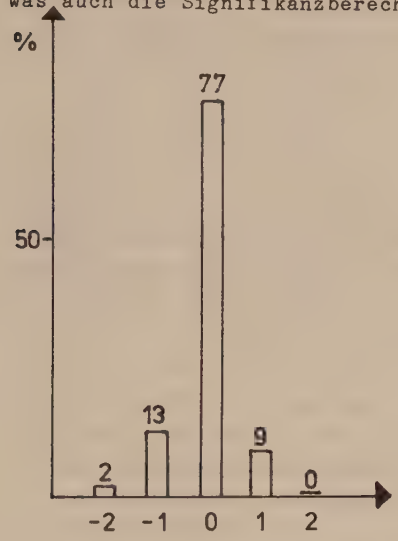


Abb. a) Änderung der Sensibilität,

Tab. a) Reizschwellen

IE	I	II
0,1	10,7	8,9
1	39,3	37,5
10	44,6	46,4
100	5,4	7,1
1000	0	0

Die Reaktionsdurchmesser (Abb. b; Tab. b) erhöhen sich im Mittel um 0,65 mm, während die Medianwerte geringfügig von 14,0 auf 13,5/14,5 mm fallen. Die Standardabweichung ver-

Tab. b) Reaktionsdurchmesser: Statistische Daten

	Gesamtgruppe			Gruppe mit konst. Reizschwelle		
n	56	=	100 %	43	=	100 %
x_1	15,67 s	=	7,653	16,10 s	=	7,026
x_2	16,32 s	=	8,242	17,34 s	=	8,553
M_1	14,0			16,0		
M_2	13,5/14,5			15,5		
d	0,65 s	=	9,760	1,23 s	=	8,321
M_d	1,0			1,5		
t	0,4997 (1,6751)			0,9713 (1,6820)		

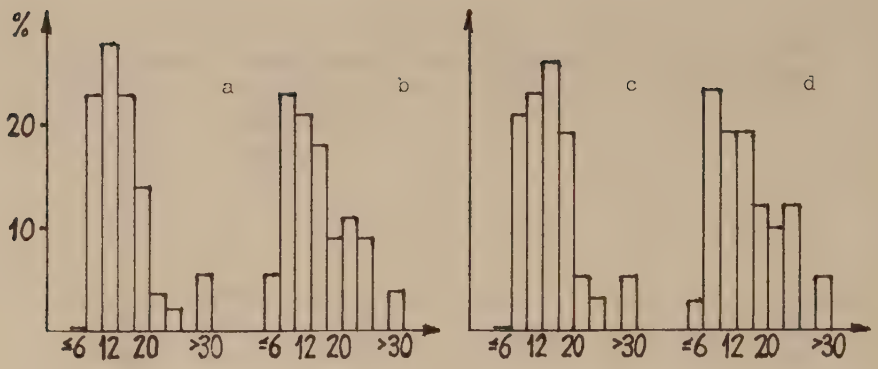


Abb. b) Reaktionsdurchmesser in 4-mm-Klassen,

größert sich bei der 2. Testung kaum. Der Median der Durchmesserdifferenzen (Abb. c; Tab. b) ist 1,0 mm, deren Standardabweichung beträgt 9,76 mm. Statistisch erweisen sich diese Änderungen als nicht signifikant. Betrachtet man die Gruppe mit gleichbleibender Reizschwelle so findet man dort eine durchschnittliche Durchmesserdifferenz von 1,23 mm bei einer Standardabweichung von 8,32 mm und einem Median von 1,5 mm.

Die Signifikanzberechnung fällt für das geforderte Niveau negativ aus.

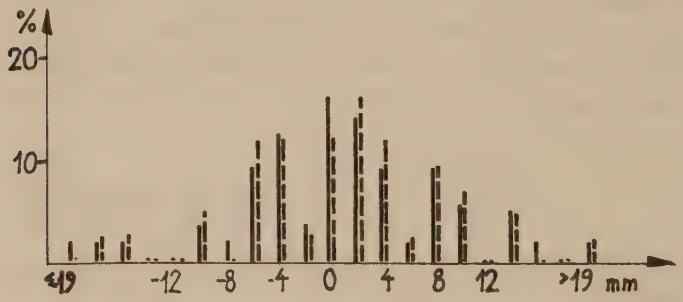


Abb. c) Differenzen der Durchmesser in 2-mm-Klassen,

Bei den produktiven Formen findet sich also keine wesentliche Änderung bezüglich der Reizschwelle. Ein Trend besteht zu gering erhöhten Durchmessern, kann aber statistisch nicht ausreichend gesichert werden.

3 b) Exsudative Formen

Bei den 17 untersuchten Pat. sind die einzelnen Reizschwellen (Tab. a) ähnlich häufig vertreten wie bei den produktiven Formen. Geringfügig vermehrt sind hier die Reaktionen auf 1 und 10 IE. Dies könnte in der geringen Zahl der Pat. begründet sein und soll deshalb nicht besonders betont werden. Dagegen ist die große Zahl von 88,2 %, deren Reizschwelle sich nicht ändert, eher bedeutsam (Abb. a). Nur 11,8 %, das entspricht zwei Pat., werden um eine Zehnerpotenz empfindlicher. Höhere Testdosen werden von keinem benötigt. Ein Signifikanztest entfällt wegen der geringen Zahl der Abweichler.

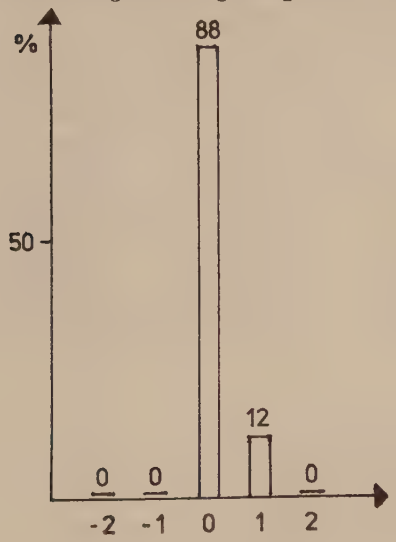


Abb. a) Änderung der Sensibilität,

Tab. a) Reizschwellen

IE	I	II
0,1	0	0
1	35,3	41,2
10	52,9	52,9
100	11,8	5,9
1000	0	0

Die Durchmesser (Abb. b; Tab. b) zeigen bei der 1. Testung einen deutlichen Modus in der 8-mm-Klasse. Die Ergebnisse beim 2. Test streuen deutlicher, ein schwächerer Modus liegt hier in der 12-mm-Klasse. Die Durchmesserdifferenzen (Abb. c; Tab. b) betragen im Mittel 2,53 mm bei einer Standardabweichung von 13,0 mm, der Medianwert beträgt -1/-0,5 mm. Werden die Reizschwellenwechsler nicht gewertet, so sind diese Resultate annähernd gleich. Die Prüfung auf statistische Signifikanz fällt negativ aus.

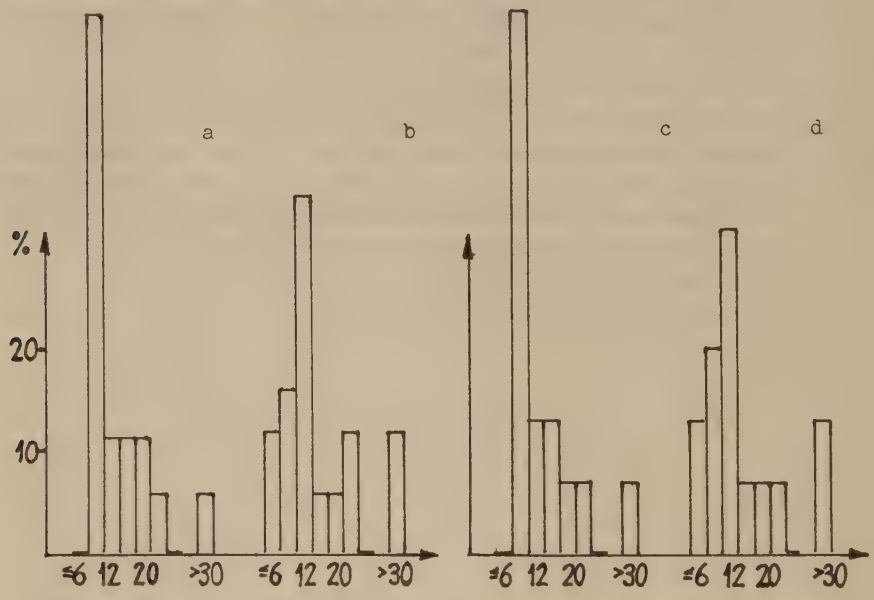


Abb. b) Reaktionsdurchmesser in 4-mm-Klassen.

Tab. b) Reaktionsdurchmesser: Statistische Daten

	Gesamtgruppe			Gruppe mit konst. Reizschwelle		
n	17	=	100 %	15	=	100 %
x_1	14,41 s	=	8,699	14,43 s	=	9,041
x_2	17,03 s	=	13,854	17,07 s	=	14,649
M_1	9,0			9,0		
M_2	12,5			12,5		
d	2,62 s	=	12,1803	2,63 s	=	13,021
M -	1/-0,5			- 1/-0,5		
t	0,8861	(1,7459)		0,7832	(1,7613)	

Vergleicht man die produktiven und exsudativen Formen in ihrem Verhalten bezüglich der Tuberkulinallergie so ergibt sich, daß die exsudativen Formen deutlich seltener ihre Reizschwelle ändern, 88,2 % gegenüber 76,8 %. Die mittleren Durchmesserabweichungen sind bei den exsudativen Fällen zahlenmäßig stärker gestiegen.
Im direkten Vergleich findet man also bei den exsudativen Formen einen angedeuteten Trend, statistisch nicht signifikant, zu verstärkten Reaktionen.

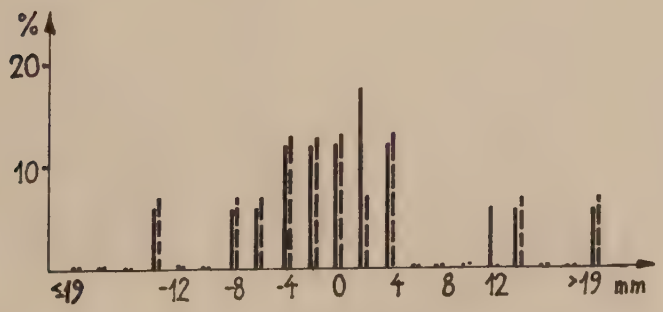


Abb. c) Differenzen der Durchmesser in 2-mm-Klassen,

4. Zusätzliche Corticosteroid- bzw. ACTH-Therapie

Beiden Medikamenten wird im allgemeinen eine abschwächende Wirkung auf die Tuberkulinallergie zugeschrieben (Lit. s. KLEEBERG). Von einigen Autoren wird dies nicht bestätigt bzw. nur auf bestimmte Phasen der Reaktion bezogen. Um zu sehen, ob diese Präparate unsere Ergebnisse beeinflussen, werden die folgenden Kollektive gebildet und analysiert.

4 a) Pat., die Corticosteroide bzw. ACTH erhielten

Die meisten dieser 45 Pat. reagieren auf mittlere Testdosen (1 bzw. 10 IE). Zahlenmäßig erhöht sich dies von 77,7 % auf 84,5 % beim zweiten Test (Tab. a).
Die Reaktionen auf 0,1 IE werden weniger, statt in 11,1 % finden sie sich nur noch in 6,7 % der Fälle. Einen Anstieg der Reizschwelle zeigen 8,9 %, einen Abfall 6,6 %. (Abb. a).
Änderungen in der Sensibilität sind seltener als beim Gesamtkollektiv und der Gruppe, die kein solches Medikament erhielt.

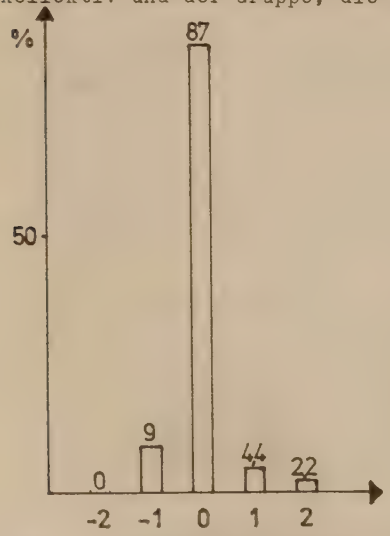


Abb. a) Änderung der Sensibilität,

Tab. a) Reizschwellen

IE	I	II
0,1	11,1	6,7
1	33,3	37,8
10	44,4	46,7
100	8,9	8,9
1000	2,2	0,0

Ein Trend ist nicht erkennbar und erwartungsgemäß ergibt sich keine Signifikanz für eine Änderung (Np = 4, VG: 0-6). Die mittleren Reaktionsdurchmesser (Abb. b; Tab. b) steigen von 15,9 auf 16,8 mm, die Standardabweichungen vergrößern sich ebenfalls und die Medianwerte verringern sich gegenläufig von 13,5 auf 12,5/13,0 mm. Anhand des Zahlenmaterials läßt sich

Tab. b) Reaktionsdurchmesser: Statistische Daten

	Gesamtgruppe			Gruppe mit konst. Reizschwelle		
n	45	=	100 %	38	=	100 %
x_1	15,86 s	=	8,439	16,71 s	=	8,746
x_2	16,84 s	=	10,500	17,43 s	=	11,076
M_1	13,5			15,5/16,0		
M_2	12,5/13,0			13,0/14,5		
d	0,99 s	=	8,927	0,71 s	=	9,048
M_d	1,5			0/1,0		
t	0,7431	(2,0154)		0,4841	(2,0262)	

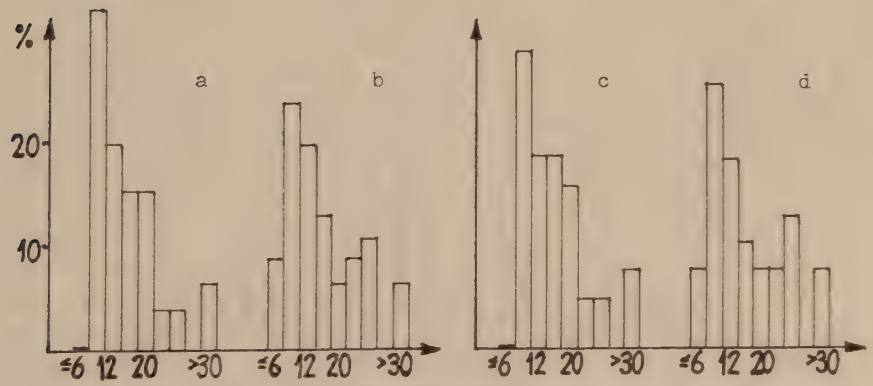


Abb. b) Reaktionsdurchmesser in 4-mm-Klassen,

dies mit wenigen Extremwerten begründen. Bei den Pat. mit gleichbleibender Reizschwelle finden sich ähnliche Verhältnisse, die Bewegungen von Standardabweichungen und Medianwerten sind noch ausgeprägter.
Die Durchmesserdifferenzen (Abb. c; Tab. b) betragen in der Gesamtgruppe 0,99 mm mit im Mittel einen Median von 1,5 und einer Standardabweichung von 8,9 mm. Ein geringer Trend zu verstärkter Reaktion scheint zu bestehen, erweist sich jedoch statistisch als nicht signifikant. Entsprechendes gilt auch für die Gruppe ohne Sensibilitätsänderung, die einen noch geringeren Trend andeutet.
Es läßt sich sagen, daß unter Therapie mit Corticoiden die Schwankungen der Allergielage verhältnismäßig gering sind, so daß sie in der weiteren Untersuchung vernachläßigt werden können. Dies kann jedoch nicht so gedeutet werden, daß mit ihnen kein Einfluß auf die Allergie ausgeübt werden kann. Zumindest theoretisch ist diese Möglichkeit gegeben, wie die Suppression anderer zellulärer Immunreaktionen, z.B. der Transplantatabstoßung, zeigt.
In unseren Fällen beträgt die Dosis meist 5 mg pro die Fluocortolon, bei anderen Präparaten in etwa äquivalent, was deutlich weniger ist, als bei gewünschter Immunsuppression appliziert wird.

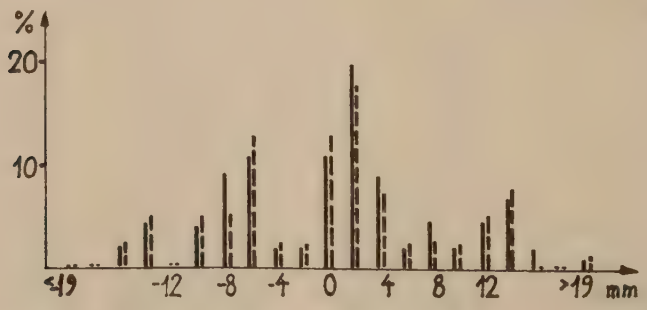


Abb. c) Differenzen der Durchmesser in 2-mm-Klassen,

4 b) Patienten, die keine Corticosteroide erhielten.

Von diesen 38 Pat. reagiert auch die Mehrheit auf 1 oder 10 IE bei beiden Tests, 86,9 bzw. 86,8 % (Tab. a). Innerhalb dieses Kollektivs sind die Schwankungen sehr häufig, nur 68,4 % behalten die gleiche Reizschwelle, 18,4 % werden empfindlicher und 13,1 % benötigen höhere Testdosen (Abb. a) beim 2. Test. Ein Trend läßt sich statistisch nicht sichern (Np = 7, VG: 1-10).

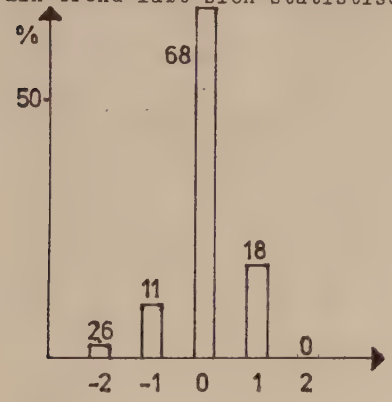


Abb. a) Änderung der Sensibilität,

Tab. a) Reizschwellen

IE	I	II
0,1	10,5	10,5
1	39,5	42,1
10	47,4	44,7
100	2,6	2,6
1000	0	0

Die Mittelwerte der Reaktionsdurchmesser (Abb. b; Tab. b) steigen von 14,6 auf 15,1 mm, während die Medianwerte von 13,5 auf 12,0 mm abfallen. Bei denjenigen, deren Reizschwelle sich nicht ändert, ergeben sich deutlich andere Verhältnisse: Die mittleren Durchmesser erhöhen sich von 13,8 auf 15,8 mm, und die Medianwerte verhalten sich mit 13,5 und 14,0 mm nicht gegenläufig.
Die Ursache sehe ich in einer gewissen Beziehung zwischen Testdosis und Reaktionsdurchmesser. Diese führt, bedingt durch die grobe Abstufung der Testdosis, besonders bei Reizschwellenerniedrigung häufig zu geringeren Reaktionsdurchmessern. Bei der Gesamtgruppe ergeben die Durchmesserdifferenzen (Abb. c; Tab. b) einen Mittelwert von 0,49 mm bei einem Median von 0,5 mm.

Tab. b) Reaktionsdurchmesser: Statistische Daten

	Gesamtgruppe		Gruppe mit konst. Reizschwelle	
n	38	= 100 %	26	= 100 %
x_1	14,58 s	= 6,752	13,79 s	= 5,068
x_2	15,07 s	= 8,382	15,79 s	= 9,287
M_1	13,5		13,5	
M_2	12,0		14,0	
d	0,49 s	= 11,374	2,00 s	= 10,596
M_d	0,5		0,5	
t	0,2639 (2,0262)		0,9624 (2,0595)	

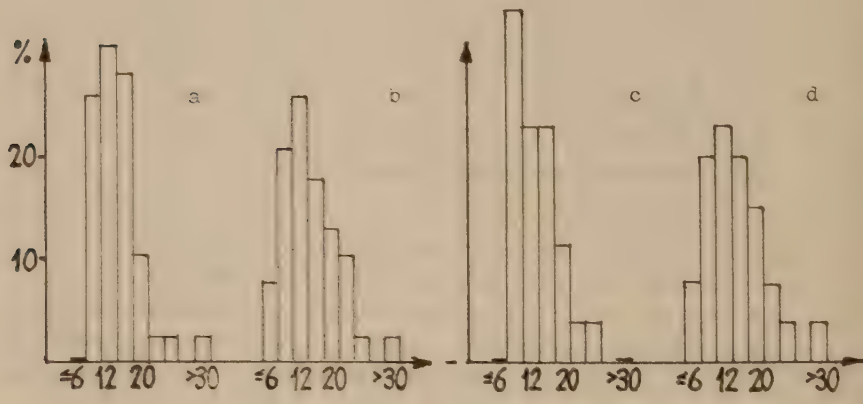


Abb. b) Reaktionsdurchmesser in 4-mm-Klassen,

In der bereinigten Gruppe beträgt diese mittlere Differenz 2,0 mm und der Median 0,5 mm. Für die Änderungen in beiden Gruppen besteht keine statistische Signifikanz auf dem geforderten Niveau. Bei einseitiger Irrtumswahrscheinlichkeit von 20 % wäre der Durchmesseranstieg in der Gruppe ohne Reizschwellenwechsel signifikant.
Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen bei zusätzlicher Corticosteroidbehandlung, so zeigt sich, daß hier wesentlich häufiger die Reizschwelle wechselt, in 31,6 % statt in 15,5 % der Fälle. Außerdem scheint hier der Trend in Richtung größerer Sensibilität stärker angedeutet. Dazu würde auch der Anstieg der mittleren Durchmesser passen, der sich bei den Pat. mit gleichbleibender Reizschwelle findet, wenn man trotz der nicht vorhandenen statistischen Signifikanz versucht, diese Ergebnisse zu interpretieren, so scheinen die Corticoide einen geringen dämpfenden Einfluß auf die angedeutete Erhöhung von Sensibilität und Durchmesser zu haben.

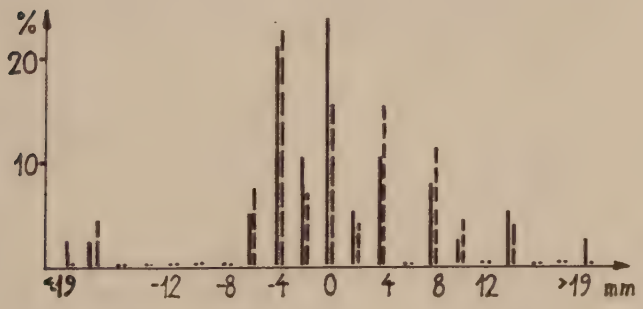


Abb. c) Differenzen der Durchmesser in 2-mm-Klassen,

5. Verhalten der Allergie unter Berücksichtigung einzelner in der Kombination enthaltener Tuberkulostatika.

Alle Pat. erhalten Isoniacid oder eines seiner Derivate. Für dieses gilt entsprechend die Analyse des Gesamtkollektivs. Im Folgenden werden jeweils die Medikamente angegeben, die zusätzlich zur Kombination gehören.

5a) Ethambutol

Das EMB wurde bei den 65 Pat. vorwiegend in Kombination mit INH und RMP appliziert, seltener mit SM oder anderen Tuberkulostatika.
Diese Pat. zeigten eine vergleichbare Verteilung auf die einzelnen Tuberkulinmengen (Tab. a) wie bei der Gesamtheit aller Pat. In 75,4 % der Fälle bleiben diese Testdosen bei erstem und zweitem Test gleich. Diese 49 Probanden bilden die sogenannte bereinigte Gruppe. Die restlichen 24,6 % zeigen in 9,2 % eine verringerte und in 15,3 % eine erhöhte Empfindlichkeit (Abb.a) Dieser Unterschied in der Änderungsrichtung ist ohne statistische Signifikanz (Np = 10, VG: 3-13).

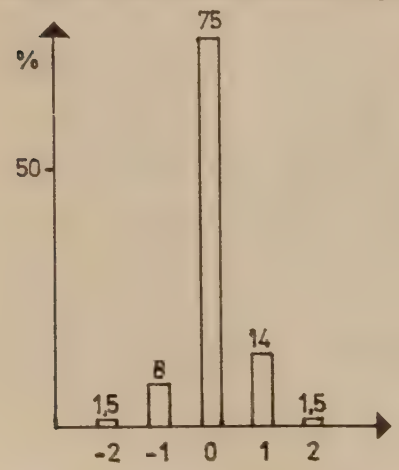


Abb. a) Änderung der Sensibilität,

Tab. a) Reizschwellen

IE	I	II
0,1	7,7	6,2
1	40,0	46,2
10	46,2	43,1
100	4,6	4,6
1000	1,5	0,0

Tab. b) Reaktionsdurchmesser: Statistische Daten

	Gesamtgruppe		Gruppe mit konst. Reizschwelle	
n	65	= 100 %	49	= 100 %
x_1	14,86 s	= 7,516	14,72 s	= 7,184
x_2	15,54 s	= 8,780	16,31 s	= 9,484
M_1	13,5		14,0	
M_2	13,0		14,5	
d	0,68 s	= 10,076	1,58 s	= 9,457
M_d	0,5		0,5	
t	0,5417	(1,9977)	1,1707	(2,0106)

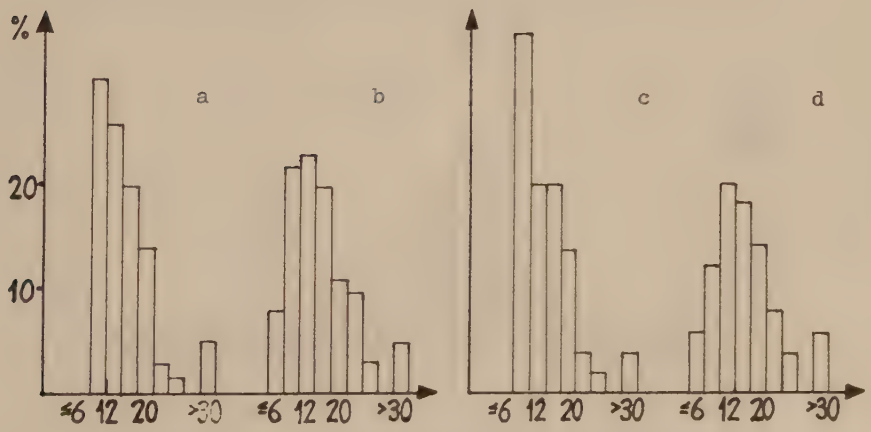


Abb. b) Reaktionsdurchmesser in 4-mm-Klassen.

Die mittleren Reaktionsdurchmesser (Abb. b; Tab. b) steigen geringfügig von 14,9 auf 15,5 mm bei Standardabweichungen von 7,51 bzw. 8,78 mm, die Mediane sind 13,5 und 13,0 mm. Die individuellen Differenzen (Abb. c; Tab. b) betragen im Mittel 0,68 mm bei einer Standardabweichung von 10,08 mm und haben einen Median von 0,5 mm. Die bereinigte Gruppe weist demgegenüber eine höhere mittlere Differenz (1,58 mm) auf bei einer etwas kleineren Standardabweichung von 9,46 mm. Der Wert des Medians ist unverändert. Die geringe Durchmesservergrößerung erreicht nicht das geforderte Signifikanzniveau.

Die Pat., die EMB erhalten haben, zeigen also in einem Viertel der Fälle eine Änderung der Empfindlichkeit, bei der ein Anstieg bevorzugt wird. Die Reaktionsdurchmesser fallen bei der zweiten Testung im Mittel größer aus. Beide Parameter weichen also in gleicher Richtung ab. In unserem Sinne ist dieses Resultat nicht signifikant, was sich mit dem sehr unterschiedlichen individuellen Verhalten und der damit verbundenen Streuung begründen läßt.

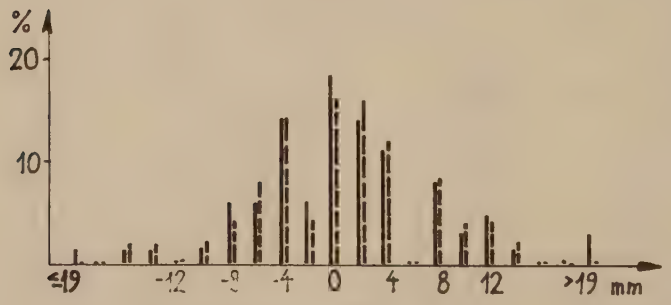


Abb. c) Differenzen der Durchmesser in 2-mm-Klassen,

5b) Rifampicin

In den meisten Fällen handelt es sich um eine Kombination mit INH und EMB. Die Zahl der Pat. beträgt insgesamt 34, ohne Berücksichtigung der Reizschwellenwechsler ergibt sich 23 für die bereinigte Gruppe. Wie in den anderen Gruppen reagieren auch hier die meisten Pat. auf mittlere Testdosen, besonders häufig sind hier die Reaktionen auf 1 IE (Tab. a).
Die Reizschwellen bleiben bei 67,6 % der Pat. gleich (Abb. a), ein Anstieg der Empfindlichkeit tritt in 26,5 % und ein Abfall nur in 5,8 % der Fälle auf. Dieser Trend kann wegen der geringen Anzahl statistisch nicht gesichert werden (Np = 8, VG: 1-10).

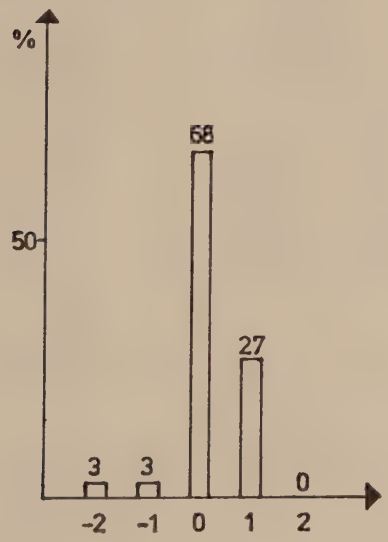


Abb. a) Änderung der Sensibilität,

Tab. a) Reizschwellen

IE	I	II
0,1	2,9	11,8
1	55,9	55,9
10	38,2	29,4
100	2,9	2,9
1000	0,0	0,0

Die mittleren Reaktionsdurchmesser (Abb. b, Tab. b) nehmen von 14,63 mm auf 13,24 mm ab, in gleicher Richtung ändern sich die Mediane, die von 13,5 mm auf 11,0/11,5 mm abfallen. Dabei bleiben die Standardabweichungen nahezu gleich.

Tab. b) Reaktionsdurchmesser: Statistische Daten

	Gesamtgruppe			Gruppe mit konst. Reizschwelle		
n	34	=	100 %	23	=	100 %
x_1	14,63 s	=	7,158	14,02 s	=	5,228
x_2	13,24 s	=	8,021	13,09 s	=	9,267
M_1	13,5			13,5		
M_2	11,0/11,5			11,0		
d	- 1,40 s	=	11,251	- 0,93 s	=	10,634
M_d	0,5			- 4,0		
t	0,7240	(2,0345)		0,4215	(2,0687)	

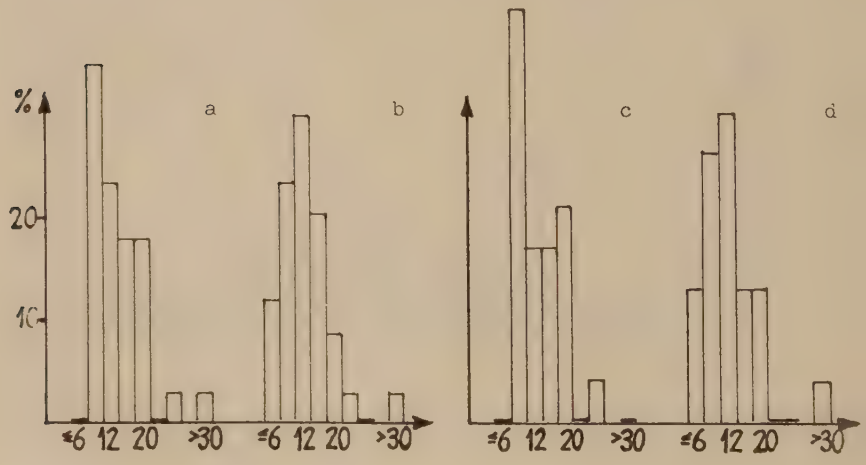


Abb. b) Reaktionsdurchmesser in 4-mm-Klassen.

Läßt man die Reizschwellenwechsler außer acht, so ergeben sich ähnliche Verhältnisse. Der wesentliche Unterschied ist hier die bei der 1. Testung relativ geringe Standardabweichung von 5,23 mm, das ließe sich damit erklären, daß größere Abweichungen vom Mittelwert eine Neigung zum Reizschwellenwechsel andeuten. Für die gesamte Gruppe (n = 34) ergibt sich eine mittlere Durchmesserdifferenz von -1,40 mm bei einer Standardabweichung von 11,25 mm und einem Median von 0,5 mm, die entsprechenden Werte der bereinigten Gruppe sind -0,93 mm, 10,63 mm und -4,0 mm. In beiden Fällen erweisen sich diese Unterschiede als nicht signifikant.

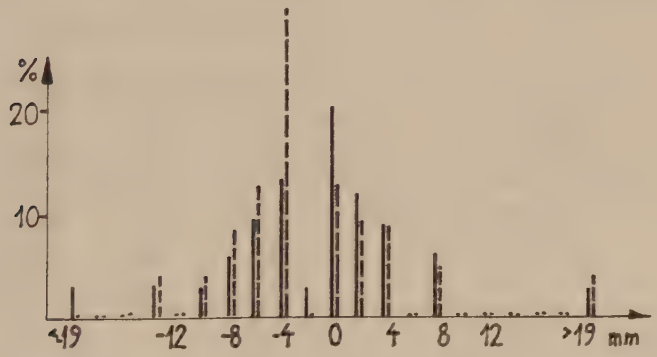


Abb. c) Differenzen der Durchmesser in 2-mm-Klassen.

Bei Pat., die RMP erhalten, tritt ein deutlicher Trend zu erhöhter Empfindlichkeit auf, d.h. zu erniedrigter Reizschwelle. Vermutlich wegen der geringen Anzahl kann dieser nicht statistisch gesichert werden, obwohl er 26,5 % der Probanden beträgt. Die Differenzen der Reaktionsdurchmesser haben ein Mittel von -1,4 mm, was einen gewissen Gegensatz zur Empfindlichkeitssteigerung darstellen würde.

5c) Streptomycin

Die 30 behandelten Pat. erhielten neben dem SM immer INH und meist zusätzlich noch ein drittes Tuberkulostatikum. Sie zeigen eine ausgeprägte Häufung der Empfindlichkeit auf 10 IE, die bei der zweiten Testung noch zunimmt und mit leichter Abnahme bei 0,1 und 1000 IE einhergeht (Tab.a). Änderungen der Reizschwelle treten hier nur in 16,6 % der Fälle auf, davon Erhöhungen in 10,0 % und Erniedrigungen in 6,6 % (Abb. a). Es zeigt sich kein Trend in eine Richtung, sondern eher ein stabiles Verhalten, was der Signifikanztest bestätigt (Np = 3, VG: -).

Tab. a) Reizschwellen

IE	I	II
0,1	13,3	10,0
1	16,7	13,3
10	53,3	60,0
100	13,3	16,7
1000	3,3	0,0

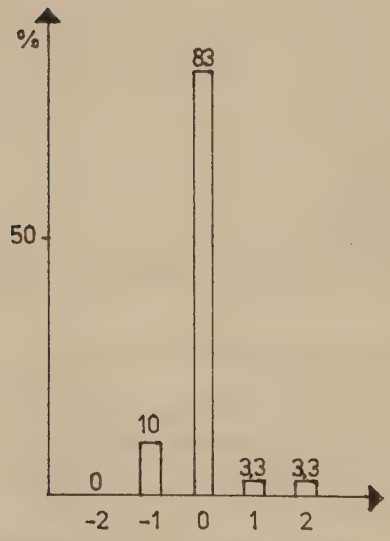


Abb. a) Änderung der Sensibilität,

Tab. b) Reaktionsdurchmesser: Statistische Daten

	Gesamtgruppe			Gruppe mit konst. Reizschwelle		
n	30	=	100 %	25	=	100 %
x_1	16,15 s	=	9,190	16,74 s	=	9,739
x_2	19,32 s	=	11,876	20,10 s	=	12,696
M_1	13,5			13,5		
M_2	13,0/18,0			20,5		
d	3,17 s	=	10,038	3,36 s	=	10,426
M_d	1,0/1,5			3,0		
t	1,7279	(2,0452)		1,6114	(2,0639)	

Die Reaktionsdurchmesser (Abb. b, Tab. b) steigen im Mittel von 16,2 mm auf 19,3 mm, die Standardabweichungen betragen 9,19 bzw. 11,88 mm und die entsprechenden Medianwerte 13,5 bzw. 13,0/18,0 mm. Unter Ausschluß der Reizschwellenwechsler ergeben sich für die mittleren Durchmesser 18,54 und 20,10 mm,

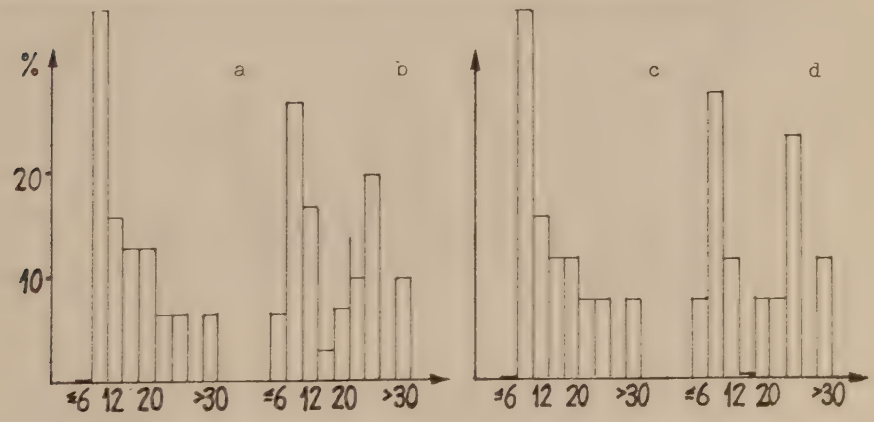


Abb. b) Reaktionsdurchmesser in 4-mm-Klassen,

für die Standardabweichungen 9,74 und 12,70 mm und für die Mediane 13,5 und 20,5 mm.
Die Durchmesserdifferenzen (Abb. c, Tab. b) sind im Mittel 3,17 mm bei der Gesamtheit und bei der bereinigten Gruppe 3,36 mm. Die geforderte Signifikanz wird nicht erreicht. Beim Streptomycin ändern sich die notwendigen Testdosen nur in 16,3 % der Fälle, ohne daß bei diesen eine Richtung deutlich bevorzugt wird. Bei den Reaktionsdurchmessern finden sich hier die größten Abweichungen der Mittelwerte: Die Reaktionsausmaße vergrößern sich von der 1. zur 2. Testung um mehr als 3 mm, während im Gesamtkollektiv diese Änderung nur 0,76 mm beträgt. Die entsprechenden Standardabweichungen liegen dabei in etwa auf gleicher Höhe. Jedoch läßt sich auch in diesem Fall keine statistische Signifikanz nachweisen.

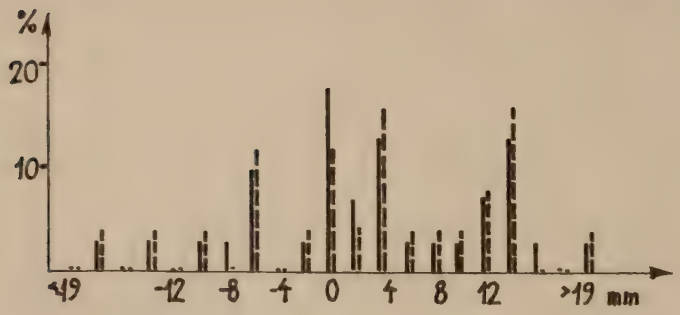


Abb. c) Differenzen der Durchmesser in 2-mm-Klassen,

V. Zusammenfassung und Diskussion

Bei den Pat. handelt es sich um ein Kollektiv mit klinisch manifester Tuberkuloseerkrankung, das eine Initialbehandlung mit Kombination verschiedener Tuberkulostatika erhalten hat. Eine unbehandelte Vergleichsgruppe kann hier natürlich nicht zur Kontrolle herangezogen werden. Insofern ist die Aussagekraft eingeschränkt. Zur statistischen Beschreibung werden Untergruppen gebildet, in deren Kombination Streptomycin, Rifampicin oder Ethambutol enthalten sind. Weitere Untergruppen sollen es ermöglichen, Einflüsse durch andere Faktoren - Verlauf, Form der Tuberkulose, Zusatztherapie mit Corticoiden - zu erkennen. Die Kombinationen wurden aus den in der jeweiligen Zeit bevorzugten Präparaten zusammengestellt. Resistenzen, frühere Tuberkulostatikamedikationen und Berücksichtigung der Nebenwirkungen können geänderte Kombinationen bedingen. Beide Parameter der Tuberkulinreaktion, Testdosis und Reaktionsdurchmesser, werden zu Beginn und nach ca. 7 Wochen bestimmt. Die Testdosis kann aus praktischen Gründen nur im groben Raster erfaßt werden. Würde man dieses mit der Titerbestimmung humoraler Antikörper vergleichen, so entspräche die Änderung unserer Testdosis um eine Zehnerpotenzstufe einer Änderung des Titers um ca. 4 der üblichen Zweierpotenzstufen. Diese Ungenauigkeit wird zusätzlich kompliziert durch die Beziehung zwischen Testdosis und Reaktionsausmaß, so daß davon auch die Reaktionsdurchmesser betroffen werden können. Hinzu kommen noch Ablese- und Testfehler wie bereits im Kapitel über die Testmethoden beschrieben.
Nach 7-wöchiger tuberkulostatischer Therapie zeigen sich beträchtliche individuelle Abweichungen beider Parameter. Bei der Betrachtung der einzelnen Gruppen ergibt sich in der Regel keine einheitliche Richtung und im Mittel nur geringe Differenzen bei verhältnismäßig großen Streuungen.

So ergibt sich für keine der Gruppen eine statistische Signifikanz für eine Änderung bei einer zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05. Die Mittelwerte und Mediane der Reaktionsdurchmesser ändern sich meist geringer, als die bei erfahrenen Untersuchern ermittelten Test- und Ablesefehler (GINSBURG, BEARMAN).
Unter Kenntnis dieses Sachverhaltes möchte ich dennoch hier in Kürze die auffälligsten Ergebnisse zusammenfassen. Die überwiegende Mehrheit (66,7 % - 88,2 %) benötigt bei der Zweittestung die gleiche Testdosis wie zu Beginn. Die bei der Minderheit auftretenden Änderungen betragen selten mehr als eine Zehnerpotenz und sind meist entweder uncharakteristisch auf beide Richtungen verteilt oder anteilmäßig zu gering, um daraus einen sicheren Trend ablesen zu können. Insgesamt treten sie häufiger im Sinne einer gesteigerten Empfindlichkeit auf. Am auffälligsten verhält sich hier die Rifampicin-Gruppe: 67,6 % zeigen gleichbleibende, 5,8 % eine erhöhte und 26,5 % eine niedrigere Reizschwelle beim zweiten Test. Dem entsprechen die Reaktionsdurchmesserdifferenzen nicht ganz, deren Mittel -1,4 mm und deren Median 0,5 mm betragen. Ein solch scheinbarer Gegensatz ist mehrfach zu sehen, wenn die Reizschwellenänderungen häufiger sind, da Testdosis und Reaktionsausmaß nicht unabhängig voneinander sind. In dieser Gruppe sind solche Patienten eher unterrepräsentiert, die Cortison erhielten oder keine deutliche Besserung zeigten. Doch lassen sich damit die erhaltenen Befunde nicht begründen. Das Ergebnis deutet auf eine Sensibilitätssteigerung hin, wie sie ja auch DEL BONO beim Rifampicin in den ersten dreißig Tagen sah. Zur Absicherung könnte die Kontrolle bei einem größeren Kollektiv lohnend sein.
Demgegenüber zeigt Streptomycin in immerhin 83,4 % eine gleichbleibende Reizschwelle. Dafür finden wir hier die deutlichste mittlere Differenz der Reaktionsdurchmesser: 3,17 mm bei einem Medianwert von 1-1,5 mm. Läßt man die Fälle mit geänderter Testdosis außer acht, so erhöhen sich

diese Werte noch geringfügig. In beiden Fällen sind die Streuungen verhältnismäßig groß. Zusätzliche Corticoidbehandlung ist in dieser Gruppe häufiger als bei der Gesamtheit der Patienten, was vielleicht die stabile Reizschwelle bewirkt. Wenn überhaupt, so geht der Trend hier zur größeren Reaktion.
Die Ethambutol-Gruppe und das Gesamtkollektiv (immer Isoniacid) zeigen einen mittleren Anteil von Reizschwellenwechslern: 24,6 bzw. 22,9 %, wobei ein Abfall der Reizschwelle gering überwiegt. Die Differenzen der Durchmesser betragen im Mittel 0,68 bzw. 0,76 mm, die Medianwerte sind jeweils 0,5 mm. Diese Abweichungen sind geringer als bei den Gruppen, die andere Faktoren wie Verlauf, Tuberkuloseform oder Cortisontherapie berücksichtigen, so daß sich hier nur ein uncharakteristisches Verhalten der Tuberkulinsensibilität feststellen läßt.
Eine Beeinflussung der Allergielage durch den Verlauf läßt sich wegen der geringen Zahl der Patienten ohne eindeutige Besserung nicht sicher beurteilen. Bei Besserung sind scheinbar Reizschwellenwechsel seltener und ergeben keine deutlich bevorzugte Richtung. Bei den Durchmessern finden sich nur minimale Abweichungen der Mittelwerte.
Die produktiven Formen entsprechen in etwa dem Gesamtkollektiv. Die wesentlich selteneren exsudativen Formen zeigen nur in zwei Fällen beim 2. Test eine erhöhte Empfindlichkeit. Die Durchmesser unterscheiden sich individuell stärker, doch ist wegen der kleinen Patientenzahl und der großen Streuung eine Wertung kaum möglich.
Unter Cortisonbehandlung ändert sich die Reizschwelle seltener, eine deutlich bervorzugte Richtung besteht nicht. Die Reaktionsdurchmesser werden kaum beeinflußt.

Unter und nach tuberkulostatischer Behandlung wird bei größeren Zeiträumen meist eine Abschwächung der Tuberkulinsensibilität gefunden. Aussagen über das Verhalten in der Initialphase sind dagegen sehr unterschiedlich. Die

meist an sehr kleinen Patientenzahlen gewonnenen Ergebnisse weisen teils einen Abfall, teils einen Anstieg der Sensibilität bzw. des Reaktionsausmaßes aus. Die einen begründen dies mit einer Desensibilisierung, die anderen mit einer Stimulation der Allergie durch vermehrt anfallende Tuberkuloproteine. In der vorliegenden Untersuchung ergeben sich zahlreiche individuelle Schwankungen von manchmal beträchtlichem Ausmaß. Im Mittel sind diese Unterschiede jedoch gering. Eine statistische Signifikanz ($2a = 0{,}05$) ergibt sich für diese Abweichungen nicht. Am ehesten könnte noch beim Rifampicin ein Trend zu höherer Empfindlichkeit bei größerer Patientenzahl gesichert werden. Ergänzt man diese Befunde durch die Untersuchungsergebnisse in der Literatur so scheint mir ein direkter Einfluß auf die Tuberkulinallergie unwahrscheinlich. Dagegen halte ich einen Abfall der Empfindlichkeit als indirekte Folge der Therapie für möglich. Die Ursache wäre dann wohl in der Heilung der Erkrankung zu sehen. Diesen Rückgang der Allergie beschreiben auch die meisten Untersucher bei der präventiven Chemotherapie. Abschließend möchte ich noch auf die häufiger gesehene Tuberkulinnegativität nach Behandlung eingehen. Es handelt sich dabei im allgemeinen um Untersuchungen, bei denen nach dem WHO-Standard getestet und gewertet wird. Dadurch wird eine nur graduelle Abschwächung als tuberkulinnegativ bezeichnet. Überträgt man diese willkürliche Begrenzung auf das untersuchte Kollektiv, so wären mindestens 6 % negativ geworden. In Wirklichkeit reagieren beim 2. Test alle Patienten auf maximal 100 Testeinheiten eindeutig positiv.

LITERATURVERZEICHNIS

ALTMANN, A.: Die Bedeutung der Tuberkulinreaktion in der Heilstätte für tuberkulöse Kinder und Jugendliche. Tuberk.-Arzt 11, 550 (1957)

ANTONESCU, P.; BRABORESCU, S.; POPESCU, I. et. al.: Auswertung der Tuberkulinempfindlichkeit mittels PPD IC 65 bei Kindern mit verschiedenen Lungentuberkuloseformen. Ftiziologie (Bukarest) 19, 71-80 (1970)

ARTS, des: zit. n. Kleinschmidt

ATUK, N.O.; HUNT, E.H.: Serial Tuberkulin Testing and Isoniacid Therapy in General Hospital Employes. J.A.M.A. 218, 1979 (1971)

BARTMANN, K.: Antimikrobielle Chemotherapie (Antituberkulotika S 165 - 186) Springer (Berlin-Heidelberg) 1974

BEARMAN, J.E.; KLEINMAN, H., GLYER, V.V. u. LA CROIX: A study of variability in tuberculin test reading. Amer. Rev. resp. Dis. 90, 913-19 (1964)

BJERKEDAL, T. PALMER, C.E.: Effects of Different Concentrations of Isoniacid on Tubercle Bacilli in Guinea Pigs. Acta tuberc. Scand. 45, 179-204, 1964

BLOCH, H. u. SUTER, E.: Experimentelle Immunbiologie der Tuberkulose Handbuch der Tuberkulose/Bd. I Thieme (1958)

BLOCH, H.; Grumbach u. Bouin: Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger Bd. I, 911 ff, Thieme (1969)

DEL BONO, M.,di FILIPPO, A., LORENZONI, E.: Comportamento dell'allergia tubercolina in corso di trattamento con rifampicina. Arch. Tisiol. (ital.) 22, 477-486 (1967)

BONSIGNORE, G.,FICI, G. ; GRANOZZI, U.: Beobachtungen über die chemische Tb-Prophylaxe mit INH. Riv. Sicil. Tuberc. 16, 67-82 (1962)

BRANDTNER, R. u. SVOBODA, H.: Beitrag zur Fraqe der TB I Wirkung Klin. Wschr. 25/26, 439-441 1950

BROSBE, E.A.; SUGIHARA, P.T.; ADAMS, J.M.: Prevention of Tuberculosis and Reversal of Tuberculin Reaction in Guinea Pigs. Proc. Soc. exp. Biol. (NY) 119, 46-49 (1965)

BURNET, F.M: Self and Not-Self. Cambridge University Press 1969

CHAPMAN, J.S.: The Problem of Positiv Tuberculinreaktion in Children without Known Exposition. Amer. Rev. resp. Dis. 94, 485, (1966)

CHASE, M.W.: The Cellular Transfer of Cutaneous Hypersensitivity to Tuberculin. Proc. Soc. exp. Biol. (NY) 59, 134, 1945

CONSTANTINESCU, O.: Dynamik der Tuberkulinreaktion bei chemoprophylaktisch vorbehandelten Personen. Ftiziologia (Bucuresti) 15, 3, 1966

DAHLSTRÖM, A.; WILSON, J., SEDLAAK, B.: The Immediate Effectiveness of Chemo-prophylacis as Determined by Tuberculin Test. Dis. Chest. 37, 599-603, 1960

DENGLER, H.J., SEIDEL, H., u. WIRTH, K. Schettler G.: Innere Medizin, Tuberkulose, Bd. I, 568 ff, Thieme (1976)

DEUTSCH, M., VELICSEK, S. u. POP, M.: Betrachtungen der Tuberkulinhautallergie bei den verschiedenen spezifischen und unspezifischen Lungenerkrankungen. Ftiziologia (Bucuresti) 16, 527-532 (1967)

DOBREV, P.: Veränderungen der Tuberkulinempfindlichkeit der Haut unter Tuberkulostatika-Behandlung primärer Tuberkulose bei Kindern von 0-5 Jahren. Prax. Pneumol. 23. 162-175 (1969)

DOBREV, P., PHILIPPOVA, M. u. SKAFIDA, M.: Die Tuberkulinempfindlichkeit während der Behandlung mit Cortison und Tuberkulostatika bei Kindern bis zu 5 Jahren mit Primärtuberkulose. Prax. Pneumol. 22, 303-311 (1968)

DOLGOVA, L.G.: Changes of Clinico-immunological indices in Tuberculous Children under Sanatorium Treatment. Probl. Tuberk. 46, 9, 52-5 (1968)

DOMENJOZ, R.: Die Wirkung von INH auf die Formalinentzündung und das Dextranoedem. Schweiz. med. Wschr. 40, 1023, 1952

DRAGANOV, I., STEPHANOV, S. u. TODOROV, T.: Results from the Application of Chemoprophylaxis of Tuberculosis in Bulgaria. Ftiziatria 2, 57-61 (1965)

DÜGGELI, O. u. TRENDELENBURG, F.: Klinische Ergebnisse mit Isoniacid Beitr. Klin. Tuberk. 108, 326, 1953

EDWARDS, L.B., PALMER, C.E. and MAGNUS, K.: BCG Vaccination WHO: Monograph. Series Nr. 12, Geneva 1953

FASSBENDER, M.G.: Morphologie der Tuberkuloseallergie, Handbuch der Tuberkulose Bd. II, 223 ff, Thieme, 1958

FELDMAN, W.H., MAN, F.C.: Streptomycin in Experimental Tuberkulosis. Amer, Tbc. 52,269, 1945

FEREBEE, S.H.: Controlled Chemoprophylaxis Trials in Tuberculosis. A General Reviev Adv. in. Tuberc. 17, 29-105, 1970

FREERKSEN, E.: Zur Problematik der Allergie und Immunität bei der Tuberkulose. Berl. Med. 12, 87-94 (1961)

FREERKSEN, E.: Die Tuberkulinreaktion. Dtsch. Med. Wschr. 85, 1926-28 1960

FREERKSEN, E.: Das gegenwärtige Bild vom Wesen der Tuberkulinreaktion und der tuberkulösen Sensibilisierung. Klin. Mbl. Augenheilkunde 140, 465-476 1962

FUST, B.: Tuberkulin Inaktivierung durch Rimifon. Schweiz. med. Wschr. 83, 602-604, 1953

GEFTER, S.F., MIGDALOVICH, B.M. et T.S. GOLUBEVA: Sensibilite cuti-tuberculinique chez les phtisiques soumis a la therapeutique antimicrobienne. Probl. Tuberk. 41, 3, 34-37, (1963)

GENTRY, W.H.: The Effects of Chemotherapy upon the Tuberkulin Skin Reaction in Guinea Pigs Infected with H 37 RV Strain of Tubercle Bacilli. Amer. Rev. Tuberc. 77, 940, 1958

GINSBURG, E.A., ZHUKOVA, M.P., PLOTNIKOVA, G.L.: L'erreur experimentale lors du tuberculinodiagnostic. Probl. Tuberk. (Moskau) 44, Nr. 12, 32-36 (1966)

GREEN, H.H.: zit. n. Handbuch d. Tuberkulose Bd. I Vet. J. 102, 267, 1946

HAEGI, V.: Die Tuberkulinreaktion als diagnostische Methode. Internist 7, 498-502 (1966)

HEILMEYER, L.: Die unspezifische Wirkung des Thiosemicarbazons. Beitr. Klin. Tbk. 102, 583,

HEIN, J., KLEINSCHMIDT, H. u. UEHLINGER, E.: Handbuch der Tuberkulose Bd I Thieme 1958

HEWELL, B., SUYEMOTO, D.: Tuberculin Reaction of Tuberculosis Patients on Isoniacid Therapy. Amer. Rev. Tuberc. 69, 733, 1954

HOEFER, W.: Das Mantouxgramm zur Beurteilung der Tuberkulinreaktion Beitr. Klin. Tuberk. 128, 242-254, 1964

HOUK, V.N. et.al.: Die Ausrottung der tuberkulösen Reaktion durch INH-Chemoprophylaxe. Arch. environm. Hlth 16, 46 (1968) Referiert: Prax. Pneumol. 23,

JANSSEN, E.G.: Über die heutige Beurteilung der Tuberkulinproben beim Kind. Arch. Kinderheilkunde 167, 105-113, (1962)

JANSSEN, E.G.: Über den Einfluß der Tuberkulostatika auf die Tuberkulinempfindlichkeit. Med. Welt 14, 1485-1487 (1963)

KELLER, W.: Zur Theorie der Tuberkulinreaktion Allergie u. Asthma 7, 63-70, 1961

KIRCHHEIMER, W.F.: MALKIEL, S.: zit. n. Bloch u. Suter Amer. Rev. Tbc. 68, 629, 1953

KLEEBERG, H.M.: Chemotherapy and Chemoprophylaxis of Tuberculosis in Cattle Adv. in Tuberc. 15, 232 ff, 1966

KLEINSCHMIDT, H.: Tuberculin und Tuberkulinempfindlichkeit Handbuch der Tuberkulose Bd. I 351-388, Thieme 1958

KLUCAR, E., NEUMANN, R.: Tuberkulinreaktion bei Kindern mit Lungen- und Lymphdrüsentuberkulose. Lek. Obz. 14, 661-668 (1965)

KORB, G.: Tuberkulinreaktion und tuberkulostatische Therapie Beitr. Klin. Tbk. 108, 353-360, 1953

KORB, G.: Immunbiologische Vorgänge bei der Chemotherapie der Tuberkulose Beitr. Klin. Tbk. 104, 295-303, 1950

KRZYSZKOWSKA, A. and NIZEGORODCEW, M.: Changes in Skin Tuberculin Sensitivity Following Sanatorium Treatment in Children Gruzlica Choroby 31, 33-40 (1963)

LAWRENCE, H.S.: The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man. Proc. Soc. exp. Biol. (NY) 71, 516-522, 1949

LAWRENCE, H.S.: The transfer in humans of delayed skin sensitivity to streptococcal M substances and tuberculin with disrupted leukocytes. J. Clin. Invest. 34, 219, 1955

LEBEDEVA, L.V.: Die Bedeutung der Chemoprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen mit großer Empfindlichkeit gegen Tuberculin.
Probl. Tuberk. (Mosk.) 45, 11-15 (1967)

LEISCHKE, S.: Die Veränderung der Tuberkulinreaktion durch vegetative Reizstoffe.
Z.Tbk. 94, 171 (1950)

LEITNER, St.J. WETTERWALD, O., BEUTH, W.: Das Verhalten der Tuberkulinempfindlichkeit bei der Streptomycinbehandlung der Tuberkulose
Schweiz. Med. Wschr. 81, 87-89 (1951)

LESKIEWICZ, H. Verlust der Tuberkulinempfindlichkeit bei Primärtuberkulose nach Behandlung mit Chemotherapie.
Gruzlica Choroby Pluc. 33, 913-916 (1965)

LESKIEWICZ, H., WARELIS,B., MOZOLEWSKA, J.: Effect of INH prophylaxis on tuberculin reactions in children.
Gruzlika Choroby Pluc. 36, 229-237 (1968)

LEWANDOWSKA, K., TYSZKA, K.: Tuberculintest in children, Interpretation
zit. n. ZB Tbc 88, 36, 1961

LUTHARDT, Th., MATTHIA,: Tuberkulin-Allergie bei BCG-geimpften Kindern.
Mschr. Kinderheilk. 123, 637-642. 1975

MACRY, V.Al. CHIU-CIMPEANU, V.: Verlauf der Tuberkulinallergie unter Chemopropylaxe.
Ftiziologia (Bucuresti)
15, 221-225 (1966)

MADIGAN, D.D. GRIFFITHS, L.L. et. al.: Paraminosalicylic acid in tbc. Clinical and pharmacological aspects.
Lancet, (258) 65,98, 239-245, 1950

MÜLLER, REINER W.: Tuberkuloseheilung und Tuberkulinreaktion.
Prax. Pneumol. 23, 400-405 (1969)

NISHIMURA, HIROAKI: Fundamental studies in chemotherapy of tuberculosis LXIX Effect of chemoprophylaxis.
A.R. Res. Inst. Tuberc. Kanazawa Univ. 17, 25

NITTY, V. MIRAGLIA, R. VIRGILIO, E.: Beobachtungen über die therapeutische Wirkung des Ethionamid.
Arch. Tisiol. 14, 971-995 , 1960

OEKONOMOPOULOS, N.: Die Einwirkung von Streptomycin auf die Lungentuberkulose, auf die Intrakutan-Tuberkulinreaktion und auf das Tuberkulin als Antigen.
Beitr. Klin. Tbk. 102, 1, 1949

OUTKIN, V.V.: Applikation von Cycloserin bei frischen Lungentuberkulosen.
Probl. Tuberk. (Mosk.) 39, 7, 27-33 (1961)

PALITZ, L.S.: Effects of INH prophylaxis on the tuberculin response and the local lession following BCG vaccination of adutts.
Amer. Rev. Tuberc. 68, 284 - 1953

PARRAVICINI, C., RAMPINI, G.F.: Über Veränderungen der Tuberkulinhefpflasterreaktion nach antibakterieller Belastung mit INH.
G. ital. tuberc. 14, 365-367 1960

PEARMAN, N.: zit. n. Burnet

PERELMAN, R.M., DERBIKOVA, T.I., BELOVA, L.G., KISKEVICH, M.I. u. GRINEVA, L.: Subcutaneous tuberculin test in the clinical treatment of children with tuberculosis.
Probl. Tuberk. (Mosk.), 48, 3, 38-42 (1970)

PROTIVINSKI, R.: Moro-, Mantoux- und Tubergen-Test
Med. Klinik 34, 1302-1305, 1967

RAFFEL, S.: Chemical factors involved in the induction of infections allergy
Experientia 6, 410, 1950

RAKHMANOV, KH.KH.: Emploi de la tuberculin associee aux preparations antibacterielles dans la Tuberculose pulmonaire
Probl. Tuberk. 45, 46-50 (1967)

RICH, A.R. and LEWIS, M.R.: The nature of allergy in tuberculosis as reve led by tiss e culture studies.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 50, 115, 1932

ROBINSON, A.M., MEYER, G., MIDDLEBROOK, G.: Tuberculin hypersensitivity in tuberculous infants treated with isoniacid.
New. Engl. Med. 252, 983, 1955

ROSENTHAL, S.R. et. al.: Pediatrics 36, 385, 1965

RUITER, D. u. BLEIKER, M.A.: De invloed van INH-toediening op recente omslag der tuberculinegevoeligheid
Ned. T, Geneesk 103, 1059-1060 (1959)

SCHMID, F.: Immunbiologie
Handbuch der Tuberkulose Bd. I 291-350, Thieme 1958

SCHMIDT, L.H.: Treatment of monkeys with insoniacid
Amer. Rev. Tuberc. 74, 138, 1955

SCHWABE, K.H.: Die Entwicklung der experimentellen Impftuberkulose
Beitr. Klin. Tbk. 127, 410-438, 1963

SPADA, E.: Modification in tuberculinallergy in the course of treatment with isoniacid.
Minerva Med. J. (Turino) 806 1953

STEENKEN, W. jr.: Streptomycin in tuberculosis. An experimental study.
Amer. Rev. Tuberc. 65, 365, 1952

STEENKEN, W. u. WOLINSKY, H.: Streptomycin in experimental tuberculosis
Amer. Rev. Tuberc. 56, 227, 1947

SZYMANSKA-JAGIELLO, W. STRZELECKA, M.: Factors influencing patterns of tuberculine reaction
Pol. Tyg. lek. 22, 146-149 - 1967

TRENDELENBURG, F.: Was ist gesichert in der Therapie der tuberkulösen Krankheiten? Internist 10, 466-469, (1969)

TUBERCULOSISPROGRAM 1955 a U.S. Public Mealth Service Amer. J. Hyg. 62, 168 ff/270 ff.

VEINEROV, I.B. and CHERKASSKAYA, E.I.: Tuberculinreaktivität im Verlauf der Chemotherapie bei Kranken mit Hauttuberculose. Vestn. Derm. Vener. (Mosk.) 35, 30-33 (1961)

WALTER, A.M., HEILMEYER, L.: Antibiotika Fibel Thieme, Stuttgart 1975

WEINGÄRTNER: zit. n. Kleinschmidt

WESSING, L.: Tuberkulinreizschwelle bei antibiotischer und chemotherapeutischer Behandlung der Lungen-Tbc. Beitr. Klin. Tuberk. 106, 66-74 (1951)

Für die Überlassung des Themas dieser Arbeit bin ich Herrn Prof. Dr. med. H. J. Dengler, Direktor der Medizinischen Universitäts-Klinik Bonn, zu Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. med. H. Schwabe gebührt mein ganz besonderer Dank für Beratung und wertvolle Hinweise.

Lebenslauf

Am 15. 3. 1947 wurde ich als Sohn des Gartenbautechnikers Hugo Hofmann in Linnich/Rhld. geboren. Dort besuchte ich ab 1953 die Grundschule, ab 1957 in Hückelhoven die Realschule und ab 1963 das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium in Mönchengladbach, wo ich 1966 das Reifezeugnis erhielt.

Nach zwischenzeitlichem Wehrdienst habe ich im Sommersemester 1968 das Medizinstudium in Bonn begonnen. Dort legte ich im Wintersemester 1973/74 die ärztliche Prüfung ab.

Während der Medizinalassistentenzeit habe ich an der medizinischen -, chirurgischen - und Kinderklinik der Universität Bonn gearbeitet. Im Mai 1975 nahm ich die Facharztweiterbildung in der chirurgischen Abteilung des St. Josef Krankenhaus in Linnich auf und bin nun seit August 1978 in der chirurgischen Abteilung der Rheinisch-Westphälischen Technischen Hochschule in Aachen tätig.

FOTODRUCK J. MAINZ — Telefon: (02 41) 2 73 05
Neupforte 13, Nähe Markt, 5100 Aachen